

**BEBERAPA FAKTOR RISIKO
YANG MEMPENGARUHI
KEJADIAN STROKE BERULANG**

(Studi Kasus di RS Dr. Kariadi Semarang)



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S2**

Magister Epidemiologi

Yuliaji Siswanto

E4D001061

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2005

TESIS

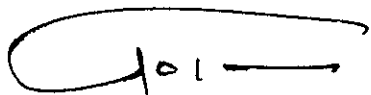
**BEBERAPA FAKTOR RISIKO YANG
MEMPENGARUHI KEJADIAN STROKE BERULANG
(Studi Kasus di RSUP Dr. Kariadi Semarang)**

disusun oleh :

Yuliaji Siswanto
E4D001061

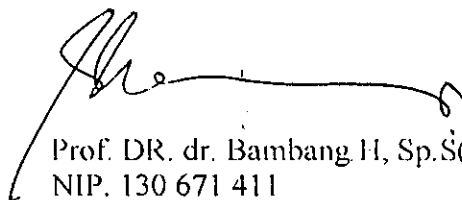
Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
Pada tanggal 29 Agustus 2005
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Pembimbing Utama,



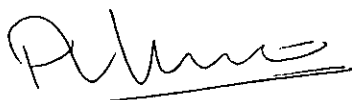
Prof. DR. dr. Soeharyo H, Sp.PD(K)
NIP. 130 368 070

Pembimbing Pendamping,



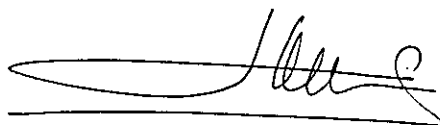
Prof. DR. dr. Bambang H, Sp.S(K)
NIP. 130 671 411

Penguji,



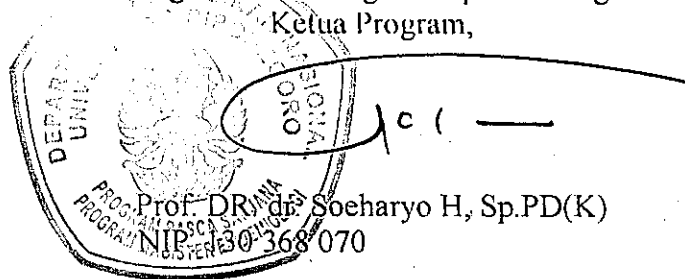
Dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K)
NIP. 140 161 149

Penguji,



dr. M. Sakundarno Adi, MS
NIP. 131 875 459

Semarang, 30 Agustus 2005
Program Studi Magister Epidemiologi
Ketua Program,



Prof. DR. dr. Soeharyo H, Sp.PD(K)
NIP. 130 368 070

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang,

Yuliaji Siswanto

RIWAYAT HIDUP

Nama : Yuliaji Siswanto.
Tempat / Tanggal Lahir : Semarang / 14 Juli 1976
Agama : Islam
Alamat : Jl. Ngasem II. Pudukpayung RT 7 / RW V
Banyumanik, Semarang.

RIWAYAT PENDIDIKAN :

1. Tahun 1988 lulus SD Negeri Pudukpayung 01.
2. Tahun 1991 lulus SMP Negeri 1 Ungaran.
3. Tahun 1994 lulus SMA Negeri 1 Semarang.
4. Tahun 1999 lulus Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro.

| | |
|------------------|--|
| UPT-PUSTAK-UNDIP | |
| No. Daft: | 4288/T/146 ^{PKM} /FK/c ₁ |
| Tgl. | 30/5-06 |

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan karunia, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Tesis ini disusun sebagai tugas akhir dalam program Magister Epidemiologi Undip Semarang.

Pemilihan judul tesis ini didasarkan pada kenyataan bahwa tingginya insiden dan angka kematian akibat *stroke* berulang. Dengan diketahuinya faktor risiko yang menyebabkan kejadian *stroke* berulang diharapkan dapat dilakukan upaya pencegahan atau pengendalian guna mencegah terjadinya *stroke* berulang.

Pada kesempatan ini perkenankanlah penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penulis selama menempuh pendidikan dan dalam seluruh proses penyelesaian tesis ini, yaitu kepada :

1. Yayasan Ngudi Waluyo dan STIKES Ngudi Waluyo Ungaran yang telah memberikan ijin dan penyandang dana pendidikan.
2. Prof. Dr. dr. Suharyo Hadisaputro, Sp.PD (K) dan Prof. Dr. dr. Bambang Hartono, Sp.S (K) sebagai pembimbing yang telah memberikan bimbingan, nasihat, petunjuk, dan dorongan moral sejak penyusunan proposal hingga selesainya penulisan tesis ini.
3. dr. Endang Kustiowati, Sp.S (K) dan dr. M. Sakundarno Adi, MS sebagai penguji yang telah memberikan saran dan masukan sejak penyusunan proposal hingga selesainya penulisan tesis ini.

4. Ketua Program studi Magister Epidemiologi beserta seluruh jajarannya yang telah memberikan bimbingan, saran dan pengarahan kepada penulis selama mengikuti pendidikan.
5. Direktur RS Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan ijin dan kesempatan untuk melakukan penelitian.
6. Kepala Bagian Rekam Medik, Kepala Bagian Instalasi Rawat Jalan, Kepala Bagian Instalasi Rawat Inap, dan Kepala Bagian Rehabilitasi Medik RS Dr. Kariadi Semarang beserta seluruh staf yang telah membantu penulis selama penelitian.
7. Keluargaku tersayang, Bapak, Ibu, De' Ma dan Salsa beserta keluarga besar kami.
8. Anugerah terbesar Suamiku tercinta, Susila Adi terima kasih atas semuanya.

Semoga Allah SWT memberikan pahala atas segala bantuan yang telah diberikan kepada penulis. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran akan penulis terima sebagai perbaikan. Akhirnya semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua. Amin ya Robbal 'Alamin.

Semarang, Agustus 2005

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| Halaman Judul | i |
| Halaman Pengesahan..... | ii |
| Halaman Pernyataan | iii |
| Riwayat Hidup | iv |
| Kata Pengantar | v |
| Daftar Isi | vii |
| Daftar Tabel | ix |
| Daftar Bagan..... | xi |
| Daftar Lampiran | xii |
| Abstrak | xiii |
| Abstract | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang | 1 |
| B. Perumusan Masalah | 4 |
| C. Keaslian Penelitian | 5 |
| D. Tujuan Penelitian | 7 |
| E. Manfaat Penelitian | 8 |
| F. Ruang Lingkup Penelitian | 9 |
| G. Justifikasi Penelitian | 9 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 11 |
| A. Pengertian Dan Batasan Stroke | 11 |
| B. Klasifikasi Stroke | 12 |
| C. Epidemiologi | 13 |
| D. Patofisiologi | 15 |
| E. Diagnosis Stroke | 23 |
| F. Prognosis Stroke | 26 |
| G. Stroke Berulang | 28 |
| H. Faktor Risiko Stroke Berulang | 32 |
| 1. Faktor risiko yang tidak dapat diubah | 36 |
| a. Umur | 36 |
| b. Jenis Kelamin | 38 |
| c. Suku / Ras | 39 |
| d. Keturunan / Keluarga | 40 |
| 2. Faktor risiko yang dapat diubah | 41 |
| a. Hipertensi | 41 |
| b. Dislipidemia | 43 |
| c. Diabetes Mellitus | 45 |
| d. Kelainan Jantung | 46 |
| e. Merokok | 48 |
| f. Aktifitas Fisik | 49 |

| | | |
|---------|--|-----|
| I. | Pencegahan Stroke | 50 |
| 1. | Gaya Hidup sehat | 52 |
| 2. | Pengendalian Faktor Risiko..... | 53 |
| 3. | Terapi Farmakologi | 53 |
| 4. | Terapi Bedah..... | 61 |
| J. | Kerangka Teori | 61 |
| K. | Kerangka Konsep | 64 |
| L. | Hipotesis | 66 |
| BAB III | METODE PENELITIAN | 67 |
| A. | Jenis dan Rancangan Penelitian | 67 |
| B. | Populasi Studi dan Sampel | 68 |
| C. | Variabel Penelitian | 72 |
| D. | Definisi Operasional | 72 |
| E. | Bahan Penelitian | 77 |
| F. | Pengumpulan, Pengolahan dan Rancangan Analisis Data | 78 |
| BAB IV | HASIL PENELITIAN | 79 |
| A. | Gambaran Umum Karakteristik Subyek | 79 |
| B. | Karakteristik Faktor Risiko Stroke Berulang | 81 |
| C. | Analisis Statistik (Bivariat) | 87 |
| D. | Analisis Multivariat | 93 |
| BAB V | PEMBAHASAN | 97 |
| A. | Karakteristik Subyek | 97 |
| B. | Faktor Risiko yang Berhubungan Dengan Kejadian Stroke Berulang | 99 |
| C. | Faktor Risiko yang Tidak Berhubungan Dengan Kejadian Stroke Berulang | 108 |
| D. | Keterbatasan Peneliti..... | 112 |
| BAB VI | SIMPULAN DAN SARAN | 113 |
| A. | Simpulan | 113 |
| B. | Saran | 114 |
| BAB VII | RINGKASAN | 116 |

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|---------|
| Tabel 2.1. Faktor Risiko <i>Stroke</i> | 34 |
| Tabel 2.2. Beberapa faktor risiko <i>stroke</i> | 35 |
| Tabel 2.3. Insiden <i>stroke</i> berkaitan usia (per 100.000 penduduk) selama tahun 1975 – 1984 di Rochester Minnesota | 37 |
| Tabel 2.4. Insiden Infark serebri. Jumlah kasus baru per tahun per 1000 penduduk dari tiap kelompok umur di Amerika Serikat..... | 37 |
| Tabel 3.1. Hasil Perhitungan Sampel Berdasarkan Rumus Studi Kasus Kontrol Tidak Berpasangan | 70 |
| Tabel 4.1. Distribusi Subyek Menurut Umur, Kelompok Umur, Jenis Kelamin, Tingkat Pendidikan, Pekerjaan, dan Riwayat <i>Stroke</i> Pada Keluarga..... | 80 |
| Tabel 4.2. Gambaran Karakteristik Faktor Risiko <i>Stroke</i> Berulang Pada Kelompok Kasus dan Kontrol..... | 82 |
| Tabel 4.3. Distribusi Katagori Tingkatan Hipertensi Pada Subyek Berdasarkan Tekanan Darah Sistolik..... | 82 |
| Tabel 4.4. Distribusi Katagori Tingkatan Hipertensi Pada Subyek Berdasarkan Tekanan Darah Diastolik..... | 83 |
| Tabel 4.5. Distribusi Kadar Gula Darah Sewaktu Pada Subyek Penelitian..... | 84 |
| Tabel 4.6. Distribusi Kadar Gula Darah Puasa Pada Subyek Penelitian..... | 84 |
| Tabel 4.7. Distribusi Kadar Gula Darah 2 Jam pp Pada Subyek Penelitian..... | 85 |
| Tabel 4.8. Distribusi Kadar Kolesterol Darah Pada Subyek Penelitian..... | 85 |
| Tabel 4.9. Distribusi Kadar Trigliserida Darah Pada Subyek Penelitian..... | 86 |

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabel 4.10. | Hubungan Antara Beberapa Variabel Karakteristik Subyek dengan Kejadian <i>Stroke</i> Berulang..... | 88 |
| Tabel 4.11. | Hubungan Antara Beberapa Variabel Karakteristik Faktor Risiko Yang Dapat Diubah dengan Kejadian <i>Stroke</i> Berulang. | 90 |
| Tabel 4.12. | Variabel Potensial Dalam Analisis Multivariat | 93 |
| Tabel 4.13. | Variabel-variabel yang Terpilih Dalam Model Analisis Multivariat..... | 94 |
| Tabel 4.14. | Peluang Kejadian <i>Stroke</i> Berulang Berdasarkan Kombinasi Faktor Risiko | 96 |

DAFTAR BAGAN

| | Halaman |
|--|---------|
| Bagan 2.1. Strategi Penanggulangan Stroke..... | 51 |
| Bagan 2.2. Kerangka Teori..... | 63 |
| Bagan 2.3. Kerangka Konsep | 65 |
| Bagan 3.1. Rancangan penelitian kasus-kontrol..... | 68 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Lampiran 1 | Kuesioner Penelitian |
| Lampiran 2 | Surat Ijin Penelitian |
| Lampiran 3 | <i>Ethical Clearance</i> |
| Lampiran 4 | Hasil Uji Bivariat |
| Lampiran 5 | Hasil Uji regresi Logistik Berganda |

**PROGRAM MAGISTER EPIDEMIOLOGI
PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2005**

ABSTRAK

YULIAJI SISWANTO

**BEBERAPA FAKTOR RISIKO YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN
STROKE BERULANG (STUDI KASUS DI RS DR. KARIADI SEMARANG)**

i-xiv, 119 halaman, 14 tabel, 4 bagan dan 5 lampiran

Latar Belakang : *Stroke* merupakan penyebab kematian terbesar ketiga dengan laju mortalitas 18-37% untuk *stroke* pertama, dan 62% untuk *stroke* berulang. Insiden *stroke* berulang berbeda-beda, diperkirakan 25% orang yang sembuh dari *stroke* pertama akan mendapatkan *stroke* berulang dalam kurun waktu 5 tahun. Terjadinya *stroke* berulang berkaitan dengan faktor risiko yang dimiliki oleh penderita, terutama bila faktor risiko yang ada tidak ditanggulangi dengan baik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang.

Metode : Rancangan penelitian kasus kontrol. Kasus adalah penderita yang berobat di RS Dr. Kariadi Semarang yang didiagnosis sebagai *stroke* berulang berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan neeurologi dan pemeriksaan *Head CT Scan* yang tercatat dalam rekam medis, periode Juni-Juli 2004, sedangkan kontrol adalah penderita *stroke* yang didiagnosis belum/tidak mengalami *stroke* berulang. Jumlah kasus dan kontrol masing-masing 50 orang, diambil secara *consecutive sampling*. Analisis data dengan X^2 untuk uji bivariat dan regresi ganda logistik untuk uji multivariat.

Hasil : Faktor risiko yang secara mandiri berhubungan adalah tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kadar gula darah sewaktu, kadar gula darah 2 jam *post-prandial*, kelainan jantung, dan keteraturan berobat. Analisis multivariat menunjukkan bahwa faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang adalah tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg (OR = 7,04; 95% CI = 2,101 – 23,628), kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl (OR = 5,56; 95% CI = 1,437 – 21,546) kelainan jantung (OR = 4,62; 95% CI = 1,239 – 17,295), dan ketidak teraturan berobat (OR = 4,39; 95% CI = 1,623 – 11,886).

Simpulan : Terdapat 4 faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang yaitu tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg, kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl, kelainan jantung, dan ketidak teraturan berobat.

Saran : Perlu dilakukan pengobatan secara rutin, dan pemberian informasi tentang faktor risiko *stroke* berulang serta cara pengendaliannya.

Kata Kunci : Faktor Risiko, *Stroke* Berulang

Kepustakaan : 78, 1986-2003

**MASTER DEGREE OF EPIDEMIOLOGY
POST GRADUATE PROGRAM
DIPONEGORO UNIVERSITY
2005**

ABSTRACT

YULIAJI SISWANTO

**RISK FACTORS WHICH INFLUENCE THE RECURRENT STROKE
(CASE STUDY AT DR. KARIADI HOSPITAL, SEMARANG)**

i-xiv, 119 pages, 14 tables, 4 sketches, and 5 enclosures

Background : Stroke is the third ranking cause of death, with an overall mortality rate of 18 – 37% for the first stroke and of 62% for subsequent stroke. The incidence for recurrent stroke was different, it was approximately 25% people survive from stroke and it will become recurrent stroke for 5 years later. Recurrent stroke related to their own risk factors, especially if they are not treated well. The purpose of this research is to obtain risk factors that related to recurrent stroke.

Method : Case control study. The case were patients treated in Dr. Kariadi hospital with recurrent stroke based on their health history, the neurological examination and Head CT scan examination that administered from June to July 2004, while control was that the patients suffered from first stroke. The sample of case and control were 50 patients each, it was taken by consecutive sampling.

Result : Risk factors were independently related to recurrent stroke were systolic blood pressure, diastolic blood pressure, a pointed blood glucose level, the blood glucose level 2 hours post-prandial, heart diseases, and regularity treatment. Multivariate analysis showed that risk factors related to recurrent stroke : systolic blood pressure ≥ 140 mmHg (OR = 7,04; 95% CI = 2,101 – 23,628), a pointed blood glucose level > 200 mg/dl (OR = 5,56; 95% CI = 1,437 – 21,546), heart diseases (OR = 4,62; 95% CI = 1,239 – 17,295), and irregularity treatment (OR = 4,39; 95% CI = 1,623 – 11,886).

Conclusion : There were four risk factors related to recurrent stroke, i.e systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, a pointed blood glucose level > 200 mg/dl, abnormality heart, and irregularly treatment.

Suggestion : participate the treatment program regularly and giving information of risk factors of the recurrent stroke and its management.

Key word : risk factors, recurrent stroke

Reference : 78, 1986 - 2003

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Stroke atau cedera serebrovaskuler (CVA) adalah kehilangan fungsi otak yang diakibatkan oleh berhentinya suplai darah ke bagian otak, dimana secara mendadak (dalam beberapa detik) atau secara cepat (dalam beberapa jam) timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal yang terganggu. Keadaan ini sering merupakan kulminasi penyakit serebrovaskular selama beberapa tahun^{1,2)}.

Stroke merupakan penyakit neurologi yang serius, dengan serangan akut yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat ataupun kecacatan seumur hidup. Dari seluruh penyebab kematian, *stroke* menduduki urutan ketiga terbesar setelah penyakit jantung dan kanker, dengan laju mortalitas 18% sampai 37% untuk *stroke* pertama dan 62% untuk *stroke* berulang^{1,3)}. Di Amerika diperkirakan sekitar 750.000 orang menderita *stroke* dan 160.000 di antaranya meninggal setiap tahun. Di negara berkembang rata-rata 1 dari 12 kematian terjadi akibat *stroke*⁴⁾. Data rumah-rumah sakit besar di Indonesia memberikan petunjuk, bahwa jumlah pasien *stroke* cukup besar dan senantiasa meningkat. Di Rumah Sakit Umum Cipto Mangunkusumo dalam periode 5 tahun, yakni dari tahun 1980 hingga 1984 jumlah pasien dari 320 orang menjadi 490 orang (peningkatan lebih dari 50%). *Stroke* juga merupakan penyebab utama kecacatan fisik maupun mental pada usia produktif dan usia lanjut yang berdampak pada sosio ekonomi⁵⁾. Pada bagian penyakit saraf Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang, jumlah pasien

stroke dari tahun ke tahun tetap menduduki urutan pertama. Sebagian besar pasien *stroke* berusia lebih dari 40 tahun⁶⁾.

Menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1995, *stroke* merupakan penyebab kematian dan kecacatan di Indonesia. Data *stroke* secara akurat dan lengkap belum ada, tetapi diperkirakan insidennya semakin meningkat, seiring dengan meningkatnya umur harapan hidup dan penyakit-penyakit yang merupakan faktor risiko *stroke*. *Stroke* dapat menimbulkan akibat yang bervariasi pada pasien. Pada kasus berat dapat terjadi kematian, sedangkan pada kasus yang tidak meninggal dapat terjadi beberapa kemungkinan seperti *Stroke Berulang* (*Recurrent Stroke*), *Dementia*, dan *Depresi*. *Stroke* berulang merupakan suatu hal yang mengkhawatirkan pasien *stroke* karena dapat memperburuk keadaan dan meningkatkan biaya perawatan³⁾.

Insiden *stroke* berulang berbeda-beda, diperkirakan 25% orang yang sembuh dari *stroke* yang pertama akan mendapatkan *stroke* berulang dalam kurun waktu 5 tahun⁷⁾. Persentase penderita *stroke* yang mengalami kejadian *stroke* berulang tercatat 11,8 – 14,5%⁸⁾. Hasil penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa terjadinya risiko kematian pada 5 tahun pasca-*stroke* adalah 45 – 61% dan terjadinya *stroke* berulang 25 – 37%⁹⁾. Menurut studi Framingham, insiden *stroke* berulang dalam kurun waktu 4 tahun pada pria 42% dan wanita 24%¹⁰⁾. Penelitian di Rochester Minnesota dalam Makmur (2002), mendapatkan kejadian *stroke* berulang 1% dalam kurun waktu 1 tahun dan 20% dalam kurun waktu 5 tahun. Makmur dkk. (2002) mendapatkan kejadian *stroke* berulang 29,52%, yang paling sering terjadi pada usia 60-69 tahun (36,5%), dan pada kurun waktu 1-5 tahun

(78,37%) dengan faktor risiko utama adalah hipertensi (92,7%) dan dislipidemia (34,2%)³⁾.

Risiko tinggi *stroke* berulang berhubungan dengan tekanan darah tinggi, penyakit katup jantung dan gagal jantung kongestif, fibrilasi atrium, hasil CT scan yang abnormal dan riwayat penyakit diabetes mellitus. Berdasarkan studi di *Oxfordshire Community Stroke Project*, risiko *stroke* berulang tidak berhubungan dengan umur, jenis kelamin, tipe patologi *stroke*, dan riwayat penyakit jantung atau fibrilasi atrium sebelumnya tidak berhubungan secara pasti dengan *stroke* berulang, dalam kurun waktu 30 hari sampai tahun-tahun pertama¹¹⁾. Husni dan Laksmawati (2001) menyatakan bahwa hubungan antara faktor risiko dengan *stroke* non hemoragik ulang yang mempunyai koefisien dan tingkat kemaknaan tinggi adalah hipertensi sistolik dan hipertensi diastolik¹²⁾.

Terjadinya *stroke* berulang berkaitan dengan faktor risiko yang dipunyai oleh penderita, makin banyak faktor risiko yang dipunyai makin tinggi kemungkinan terjadi *stroke* berulang³⁾. Faktor-faktor risiko *stroke* meliputi faktor risiko yang tidak dapat diubah (seperti umur, ras, jenis kelamin, genetik) dan faktor risiko yang dapat diubah (seperti hipertensi, kelainan jantung, diabetes mellitus, dislipidemia, merokok, obesitas, minum alkohol, kontrasepsi oral). Berbagai faktor risiko yang dapat diubah jika tidak ditanggulangi dengan baik akan memberikan risiko kejadian *stroke* berulang.

Seseorang yang pernah terserang *stroke* mempunyai kecenderungan lebih besar akan mengalami serangan *stroke* berulang, terutama bila faktor risiko yang ada tidak ditanggulangi dengan baik. Karena itu perlu diupayakan pencegahan

sekunder yang meliputi gaya hidup sehat dan pengendalian faktor risiko, yang bertujuan mencegah berulangnya serangan *stroke* pada seseorang yang sebelumnya pernah terserang *stroke*. Dengan pertimbangan hal-hal di atas perlu dilakukan penelitian tentang beberapa faktor risiko yang mempengaruhi kejadian *stroke* berulang.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, beberapa masalah tentang pentingnya penelitian ini dilakukan, dapat diidentifikasi sebagai berikut :

1. *Stroke* merupakan masalah kesehatan yang menyebabkan kematian dalam waktu singkat ataupun kecacatan seumur hidup.
2. *Stroke* adalah peringkat ketiga penyebab kematian, dengan laju mortalitas 18 % - 37 % untuk *stroke* pertama dan 62 % untuk *stroke* selanjutnya.
3. *Stroke* berulang dapat memperburuk keadaan dan meningkatkan biaya perawatan.
4. Terjadinya *stroke* berulang diperkirakan 25 – 37% dan berkaitan dengan faktor risiko yang dipunyai.
5. Kajian tentang faktor risiko *stroke* berulang cukup penting berkaitan dengan upaya pencegahan.

Berdasarkan latar belakang dan identifikasi masalah yang ada, perumusan masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut : “ Faktor – faktor risiko apakah yang berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang, baik faktor risiko yang dapat diubah maupun tidak dapat diubah ?”

Bila dirinci rumusan masalah tersebut adalah :

a. Faktor risiko yang dapat diubah

1. Apakah hipertensi mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang ?
2. Apakah diabetes mellitus mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang ?
3. Apakah dislipidemia mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang ?
4. Apakah penyakit jantung mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang ?
5. Apakah kebiasaan merokok mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang ?
6. Apakah kebiasaan olah raga mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang ?
7. Apakah kepatuhan berobat / kontrol mempengaruhi kejadian *stroke* berulang ?

b. Faktor risiko yang tidak dapat diubah

1. Apakah riwayat keluarga mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang ?
2. Apakah umur mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang ?
3. Apakah jenis kelamin mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang ?

C. Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai *stroke* berulang yang telah dipublikasikan antara lain dilakukan oleh :

1. Alter, dkk (1989) dengan judul “Hipertensi dan Risiko *Stroke* Berulang”;
2. Lai, dkk (1989) dengan judul “Analisis multifaktorial faktor risiko *stroke* berulang pada *stroke* iskemik”;
3. Makmur, dkk (2000) dengan judul “Gambaran *Stroke* Berulang Di RS H. Adam Malik Medan”;

- Adanya penambahan variabel bebas yang diteliti, meliputi riwayat keluarga, kepatuhan pasien dalam berobat (termasuk konsumsi obat antiplatelet dan antikoagulan) / melakukan kontrol dari faktor risiko yang dipunyai serta kebiasaan merokok dan aktivitas fisik.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui beberapa faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang, meliputi faktor risiko yang dapat diubah dan tidak dapat diubah di RS dr. Kariadi Semarang.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gambaran kejadian *stroke* berulang.
- b. Menganalisis pengaruh faktor risiko hipertensi terhadap terjadinya *stroke* berulang.
- c. Menganalisis pengaruh faktor risiko diabetes mellitus terhadap terjadinya *stroke* berulang.
- d. Menganalisis pengaruh faktor risiko dislipidemia terhadap terjadinya *stroke* berulang.
- e. Menganalisis pengaruh faktor risiko penyakit jantung terhadap terjadinya *stroke* berulang.
- f. Menganalisis pengaruh faktor risiko kebiasaan merokok terhadap terjadinya *stroke* berulang.

- g. Menganalisis pengaruh faktor risiko aktivitas fisik terhadap terjadinya *stroke* berulang.
- h. Menganalisis pengaruh faktor risiko keteraturan berobat / kontrol terhadap kejadian *stroke* berulang.
- i. Menganalisis pengaruh faktor risiko riwayat keluarga terhadap terjadinya *stroke* berulang.
- j. Menganalisis pengaruh faktor risiko umur terhadap terjadinya *stroke* berulang.
- k. Menganalisis pengaruh faktor risiko jenis kelamin terhadap terjadinya *stroke* berulang.

E. Manfaat Penelitian

Hasil studi ini diharapkan dapat bermanfaat untuk :

1. Institusi Rumah Sakit

Sebagai bahan informasi berkaitan dengan faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang sehingga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam perencanaan pengobatan dan pencegahan sekunder terhadap penderita *stroke*.

2. Masyarakat

Sebagai tambahan informasi berkaitan dengan faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang, sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan terjadinya *stroke* berulang pada penderita *stroke*

3. Keilmuan

Sebagai sumber informasi berkaitan dengan faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya *stroke* berulang, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai bahan kepustakaan dalam pengembangan ilmu pengetahuan di dalam epidemiologi penyakit tidak menular.

F. Ruang Lingkup Penelitian

1. Lingkup Keilmuan.

Penelitian ini merupakan penelitian ilmu kesehatan masyarakat dengan penekanan pada bidang epidemiologi penyakit tidak menular khususnya tentang penyakit *stroke* berulang.

2. Lingkup Sasaran dan Tempat.

Unit populasi dan tempat dalam penelitian ini adalah semua penderita *stroke* yang berkunjung/berobat di RS dr. Kariadi Semarang periode Juni – Juli 2004, yang memenuhi kriteria inklusi penelitian.

3. Lingkup Materi.

Lingkup materi penelitian ini adalah menganalisa beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang.

G. Justifikasi Penelitian.

1. Mendapatkan persetujuan dari Ketua Program Studi Magister Epidemiologi Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang dan Direktur RS dr. Kariadi Semarang.

2. Penelitian ini diperkirakan tidak akan mengalami hambatan yang berarti, mengingat populasi studi umumnya kooperatif, tersedia data status dan rekam medis di rumah sakit, dan penelitian berdasarkan atas persetujuan responden (*informed consent*).
3. Literatur yang mendukung penelitian ini cukup banyak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pengertian Dan Batasan *Stroke*

Stroke adalah suatu gangguan fungsi saraf akut yang disebabkan oleh karena gangguan peredaran darah otak, di mana secara mendadak (dalam beberapa detik) atau secara cepat (dalam beberapa jam) timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal di otak yang terganggu^{1,2)}. Menurut kriteria WHO, *stroke* secara klinis didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinik baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau yang dapat menimbulkan kematian disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak. Termasuk di sini perdarahan subarakhnoid, perdarahan intraserebral dan infark serebral. Tidak termasuk di sini adalah gangguan peredaran darah otak sepiintas, perdarahan oleh karena adanya tumor otak atau *stroke* sekunder oleh karena trauma^{15, 16,17)}.

Pada umumnya gangguan fungsional otak fokal berupa hemiparesis yang disertai dengan defisit sensorik dengan atau tanpa gangguan fungsi luhur. Dalam praktek, biasanya *stroke* digunakan sebagai sinonim dari *Cerebrovascular Disease* (CVD), sedangkan pada Kurikulum Inti Pendidikan Dokter di Indonesia (KIPDI) mengistilahkan *stroke* sebagai penyakit akibat gangguan peredaran darah otak (GPDO)¹⁸⁾.

Stroke biasanya diakibatkan oleh salah satu dari empat kejadian, yaitu :

(1) trombosis (bekuan darah di dalam pembuluh darah otak atau leher),

(2) embolisme serebral (bekuan darah atau material lain yang dibawa ke otak dari bagian tubuh yang lain), (3) iskemia (penurunan aliran darah ke area otak), dan (4) hemoragi serebral (pecahnya pembuluh darah serebral dengan pendarahan ke dalam jaringan otak atau ruang sekitar otak)^{1,19)}.

B. Klasifikasi *Stroke*

Klasifikasi *stroke* telah banyak dikemukakan oleh beberapa institusi, seperti yang dibuat oleh *Stroke Data Bank*, *World Health Organization* (WHO,1989) dan *National Institute of Neurological Disease and Stroke* (NINDS,1990). Pada dasarnya klasifikasi tersebut dikelompokkan atas dasar manifestasi klinik, proses patologi yang terjadi di otak dan tempat lesinya. Hal ini berkaitan dengan pendekatan diagnosis neurologis yang melakukan diagnosis klinis, diagnosis kausal dan diagnosis topis.

Klasifikasi yang dipakai saat ini adalah sebagai berikut : ^{16,18,20)}

1. Berdasarkan manifestasi klinik
 - a. *Transient Ischemic Attack* (TIA)
 - b. *Stroke In Evolution* (SIE)
 - c. *Reversible Ischemic Neurological Deficit* (RIND)
 - d. *Completed Stroke*
2. Berdasarkan proses patologik (kausal)
 - a. Infark
 - b. Perdarahan Intra serebral
 - c. Peradarahan Subarachnoidal

3. Berdasarkan tempat lesi

- a. Sistem Karotis
- b. Sistem Vertebrobasiler

Secara sederhana untuk kepentingan klinis, *stroke* dibagi dalam *stroke* iskemik (non hemoragi) dan *stroke* perdarahan (hemoragi), persentase *stroke* iskemik kurang lebih 87% dari total kejadian *stroke*, sedangkan 13% sisanya merupakan *stroke* perdarahan. *Stroke* iskemik dibagi dalam dua sub tipe, yaitu *stroke* trombotik yang merupakan sub tipe terpenting dan *stroke* embolik. *Stroke* trombotik disebabkan oleh agregasi faktor-faktor darah, pada tempat dimana pembuluh darah menyempit, sedangkan *stroke* embolik terjadi karena tertutupnya secara mendadak arteri di otak oleh klot atau benda asing yang terbawa aliran darah. *Stroke* perdarahan dibagi dalam perdarahan intra serebral (PIS) (10%) dan perdarahan sub arakhnoid (PSA) (5%)²¹⁾.

C. Epidemiologi

Insiden *stroke* bervariasi antar negara dan tempat dengan kecenderungan penurunan di Eropa, Amerika, Kanada dan Jepang sekalipun insiden di Jepang masih lebih tinggi dibandingkan negara-negara barat. Diperkirakan mencapai 180 per 100.000 orang setiap tahun (0,2%) di seluruh dunia dengan prevalensi sekitar 500 – 600 orang per 100.000 orang (0,5%). Angka kematian akibat *stroke* dalam 30 hari setelah serangan berkisar antara 8 – 20%, sedangkan penderita *stroke* yang dapat bertahan hidup sampai dengan 5 tahun hanya sekitar 60%²²⁾.

Di Indonesia belum ada penelitian epidemiologi yang sempurna tentang *stroke* terutama *stroke* berulang. Hasil SKRT melaporkan proporsi *stroke* di rumah-rumah sakit di 27 propinsi antara tahun 1984 – 1986 meningkat yaitu 0,72 per 100 penderita pada tahun 1984 dan 0,83 per 100 penderita pada tahun 1986; prevalensi *stroke* pada kelompok umur 25 – 34 tahun adalah 6,7 per 100.000 penduduk, angka ini meningkat menjadi 20,4 per 100.000 penduduk pada kelompok umur 35 – 44 tahun dan pada kelompok umur 55 tahun ke atas menjadi 276,3 per 100.000 penduduk. Selama periode 1990 sampai 1996 di RSUD Dr. Soetomo, dilaporkan bahwa penderita *stroke* menduduki peringkat pertama untuk penyakit saraf yang di rawat inap. Di RS Dr. Kariadi dan RS Telogo Rejo Semarang *stroke* juga merupakan kasus terbanyak dari seluruh kasus penyakit saraf yang rawat inap. Jumlah penderita *stroke* di RS Dr. Kariadi Semarang selama periode tahun 1997 sampai 1999 berturut-turut 421 penderita, 462 penderita, dan 462 penderita, sedangkan jumlah penderita *stroke* di RS Telogo Rejo Semarang pada tahun 1998 ada 366 penderita dan tahun 1999 ada 401 penderita¹⁶⁾.

Untuk memperoleh gambaran segi kualitas hidupnya, *stroke* merupakan penyebab utama kecacatan pada usia di atas 45 tahun. Hampir 50% dari penderita *stroke* yang mampu hidup, menyandang disabilitas akibat hendaya (*impairment*) neurologi yang menetap.

D. Patofisiologi *Stroke*

Secara anatomik otak manusia mempunyai berat 1200 – 1400 gram (2 - 3% dari berat badan), tiap menit memerlukan oksigen 600 cc dan glukosa 100 mg yang hanya dapat dibawa oleh 1000 cc darah. Ini berarti bahwa 20% dari curah jantung harus beredar ke otak setiap menitnya, karena otak tidak mempunyai cadangan oksigen maupun glukosa. Jumlah darah yang mengalir ke otak sebanyak 50 – 60 ml/100 gram otak/menit atau 700 – 840 ml/menit²³⁾. Kondisi yang normal ini dapat dicapai bila darah yang mengalir di dalam arteri intrakranial berkecepatan sekitar 40 – 70 cm per detik. Dari berbagai percobaan binatang dapat disimpulkan bahwa merupakan hal yang penting untuk menjamin kelangsungan dan keteraturan aliran darah ke otak. Bila aliran darah menurun sampai dengan 20 ml per 100 gram setiap menitnya, maka timbul perubahan (kelainan) dari gelombang rekam otak, bila aliran darah akan menurun lebih lanjut sampai dengan 10 ml per 100 gram setiap menit, akan terjadi gangguan fungsi otak yang lebih berat dan bila menurun sampai 5 ml per 100 gram, maka jaringan otak tidak akan bertahan hidup lebih lama. Keadaan terakhir ini yang disebut jaringan otak mengalami iskemia, bila keadaan berlanjut di mana sel neuron mengalami iskemia, akan terjadi perubahan kimiawi seluler yang mempercepat kematian sel otak²⁴⁾.

Otak mendapatkan darah dari 3 arteri besar di leher, yaitu 2 arteri karotis interna dekstra dan sinistra di sebelah anterior, dan arteri basilaris di sebelah posterior. Dari sejumlah darah yang diperoleh otak tersebut, 80% dibawa melalui arteri karotis interna dekstra dan sinistra, sedangkan 20% dibawa oleh arteri

basilaris. Ketiganya bersama-sama membentuk sirkulus *Willisi* yang merupakan sirkulasi kolateral. Karena tipisnya dinding arteri serta sedikitnya jaringan elastik dan tunika adventitia pada lamina elastika interna, maka otak merupakan organ tubuh yang mudah mengalami perdarahan intra parenkimal dan infark simptomatis^{23,25)}.

Pada prinsipnya patofisiologi *stroke*, baik infark maupun perdarahan dapat ditinjau dari 3 aspek, yaitu penurunan aliran darah otak, metabolisme sel otak, dan pembentukan trombus arterial.

1. Aliran Darah Otak (ADO)

Darah merupakan suatu suspensi yang terdiri dari plasma dengan berbagai macam sel yang terdapat di dalamnya. Secara fisiologis aliran darah melalui suatu arteri mengikuti hukum Hagen-Poiseuille. *Stroke* terjadi karena adanya penurunan aliran darah ke otak setempat sebagai akibat adanya perubahan atau gangguan keseimbangan tersebut. ADO yang adekuat diperlukan untuk aktivitas metabolisme otak^{23,26)}.

Faktor-faktor yang mengatur ADO dibagi dalam :²⁰⁾

a. Faktor Ekstrinsik

- 1) **Tekanan Perfusi Otak (TPO).** TPO ini sama dengan tekanan darah sistemik (TDS) dikurangi tekanan darah vena (TDV). Oleh karena TDV ini sangat kecil (2 mmHg) maka dapat diabaikan, sehingga TPO dapat dikatakan sama dengan TDS. Oleh karena itu kenaikan TDS dapat memperbaiki perfusi serebral. Memperbaiki tekanan darah pada penderita

infark otak akut, akan memperbaiki iskemik penumbra (jaringan otak sekitar infark otak akut yang masih hidup tetapi tidak berfungsi oleh karena aliran darah tidak adekuat), namun edema lokal pada daerah hiperemia (*hyperemic borderzone*) bertambah hebat. Jadi upaya menaikkan tekanan darah pada penderita *stroke* iskemik dengan edema otak ternyata memperburuk keadaan. Sebaliknya bila menurunkan tekanan darah akan memperbaiki daerah hiperemia tetapi memperburuk daerah penumbra^{20,27)}.

Pada keadaan normal, naik turunnya tekanan darah sistemik tidak mempengaruhi otak, karena adanya autoregulasi. Tekanan darah sistemik dipengaruhi oleh : kemampuan jantung untuk memompa sejumlah darah ke seluruh tubuh, aktivitas saraf simpatis dan parasimpatis yang memelihara jantung, dan aktivitas baroreseptor di arkus aorta dan sinus karotikus²⁰⁾.

- 2) **Resistensi Serebrovaskuler (RSV).** Resistensi serebrovaskuler ini dipengaruhi oleh penampang pembuluh darah (r), di mana nilai RSV akan meningkat saat terjadi serangan *stroke*. RSV terbesar terjadi pada pembuluh darah terkecil. Bila lumen menyempit 70%, maka akan mengganggu ADO²³⁾.
- 3) **Viskositas Darah.** Viskositas adalah gesekan antara dua lapisan cairan pada waktu cairan itu bergerak. Viskositas darah dipengaruhi oleh beberapa faktor yang tercakup dalam faktor korpulus yaitu rigiditas eritrosit, agregasi trombosit dan hematokrit, serta faktor plasmatik yaitu fibrinogen.²⁷⁾

Viskositas darah menentukan jumlah darah yang disampaikan ke otak per menit. Pada anemia jumlah darah yang mengalir ke otak bertambah karena viskositas darah menurun. Pada polisithemia, viskositas darah melonjak sehingga dapat menurunkan jumlah darah yang mengalir ke otak sampai dengan 20 ml / 100 gram otak per menit, juga karena leukimia dan dehidrasi berat (hemokonsentrasi) sehingga dapat membangkitkan *stroke*.²⁰⁾

b. Faktor Intrinsik

- 1) **Autoregulasi.** Autoregulasi merupakan kemampuan intrinsik pembuluh darah arterial otak untuk mempertahankan ADO tetap konstan meskipun terjadi perubahan-perubahan pada perfusi otak. Bila tekanan sistemik meningkat pembuluh darah serebral akan berkontraksi, demikian pula sebaliknya. Efek autoregulasi ini bekerja pada 50 – 200 mmHg. Apabila batas ini terlampaui, maka fungsi tersebut akan hilang dan aliran darah otak akan dipengaruhi oleh tekanan darah sistemik. Pada keadaan tertentu di mana kemampuan autoregulasi terganggu dan sistem kolateral tidak adekuat akan terjadi penurunan aliran darah ke otak setempat yang akan mengakibatkan *stroke*. Hipotesa lain yang mungkin berperan dalam autoregulasi adalah adenosin sebagai vasodilator serebral yang kuat, peranan asetilkolin sebagai vasodilator dan *vasoactive intestinal peptide* (VIP) sebagai transmitter penting dalam RSV.²⁷⁾

- 2) **Faktor Biokimiawi.** Faktor biokimiawi yang mempengaruhi aliran darah otak adalah CO_2 , O_2 dan pH darah. Peningkatan tekanan CO_2 dalam darah akan menyebabkan vasodilatasi, sehingga resistensi serebral turun, akibatnya ADO akan meningkat. Secara fisiologis tekanan CO_2 adalah 25 – 60 mmHg. Penurunan tekanan O_2 hingga kurang dari 50 mmHg akan menyebabkan terjadinya vasodilatasi sehingga ADO meningkat dan sebaliknya.²⁰⁾

2. Metabolisme Sel Otak

Metabolisme otak adalah faktor utama untuk pengendalian sirkulasi otak. Segala aktivitas fungsi otak, misalnya aktivitas mental atau insufisiensi vaskuler fokal akan menyebabkan perubahan pada metabolisme otak. Otak sangat mutlak membutuhkan oksigen, karena semua energinya diperoleh dari metabolisme oksigen dan glukosa. Otak menggunakan kira-kira 25% dari seluruh konsumsi oksigen per menit atau 45 – 55 ml oksigen dan 60 ml glukosa per menit²⁸⁾.

Glukosa adalah suatu sumber energi yang dibutuhkan otak, bila dioksidasi maka akan dipecah menjadi CO_2 dan H_2O . Secara fisiologis 90% glukosa mengalami metabolisme oksidatif secara tuntas, hanya 10% yang diubah menjadi asam piruvat dan asam laktat (metabolisme anaerob). Energi yang dihasilkan oleh metabolisme aerob (siklus Krebs) adalah 38 mol ATP per mol glukosa, sedangkan pada glikolisis anaerob dihasilkan hanya 2 mol ATP per mol glukosa. Energi ini diperlukan untuk kelangsungan integritas neuron yaitu kerja dari pompa sodium yang mengeluarkan natrium dan kalsium ke ruang ekstra seluler dan

mempertahankan ion kalium dalam sel. Kadar kalium intraseluler 20 – 200 kali lebih tinggi dari pada ekstraseluler dan di intraseluler kadar natrium 5 – 15 kali lebih kecil dibandingkan ekstraseluler. Ion kalsium berperan dalam perangsangan membran dan dalam pengaturan resistensi pembuluh darah serebral pada tingkat prekapiler, selain itu juga berperan dalam patogenesis vasospasme. Bila ADO turun menjadi 20 –25 ml/100 gram otak/menit, maka akan terjadi kompensasi berupa peningkatan ekstraksi oksigen ke jaringan otak sehingga fungsi-fungsi neuron dapat dipertahankan²³⁾.

Iskemia terjadi akibat terganggunya pengiriman oksigen dan glukosa, menyebabkan mitokondria tidak mampu memproduksi ATP. Akibatnya tidak hanya terjadi disfungsi sel, tetapi juga proses toksik dan bila tidak dikoreksi pada waktu yang tepat akan menyebabkan kematian sel. Sel-sel tersebut termasuk neuron sendiri, juga sel-sel glia yang berfungsi menunjang fungsi neuronal dengan mengontrol ion-ion dan neurotransmitter. Sel lainnya adalah mikroglia yang bekerja sebagai *scavenger* baik dalam proses normal maupun patologik²⁹⁾.

3. Pembentukan Trombus Arterial

Timbulnya trombus arteri yang sebagian besar terdiri atas sel-sel trombosit dipengaruhi oleh 3 bagian penting, yaitu (a) subendotel vaskuler, (b) trombin, dan (c) metabolisme asam arakhidonik (AA)³⁰⁾.

a. Subendotel Vaskuler (lamina basalis).

Proses diawali dengan bertemunya trombosit yang beredar dengan subendotel vaskuler yang rusak akibat trauma atau perubahan permukaan

arteri seperti pada proses aterosklerosis. Ada beberapa fase dalam agregasi sbb :

1) Fase I : agregasi.

- **Adesi trombosit.** Reseptor integrin $\alpha_2\beta_1$ bekerja sebagai mediator antara ikatan trombosit dengan kolagen di bawah endotel. Setelah perlekatan keduanya terjadi, bentuknya berubah dari diskus menjadi bulatan-bulatan sehingga trombus mudah melekat. Platelet faktor 3 (PF3 = *clot accelerating factor*) dilepaskan waktu perubahan bentuk trombosit. Lengketnya trombosit bertambah dengan adanya serat-serat kolagen, katekolamin, adrenalin dan nor-adrenalin khususnya ADP (adenosin diphosphate), satu zat yang bertambah banyak pada waktu trauma pembuluh darah³⁰⁾.
- **Penyebaran kalsium.** Pengikatan trombosit dengan kolagen mengawali aktivasi trombosit serta merangsang kalsium yang menjadi awal dari polimerasi aktin, reorganisasi, pembentukan pseudopodia dan penyebaran sel. Sewaktu trombosit mengadakan adesi dan penyebaran, organel sitoplasmatik yaitu α -granul dan delta-granul berkumpul di tengah sel³⁰⁾.

2) Fase II : agregasi trombosit ireversibel

Dengan adanya aktivasi, α -granul dan delta-granul menjadi satu dengan tepi membran trombosit dan melepaskan isinya ke dalam plasma, di antaranya ADP, epinefrin, kalsium, PDGF (*platelet derived growth factor*), β -TG (beta trombo globulin), PF4 (*platelet factor 4*), 5HT

(serotonin), vWF (*von Willebrand factor*), dan fibrinogen. ATP, adenin-nukleotid serta kalium juga dilepaskan. Zat-zat yang dilepaskan merangsang kaskade reaksi yang menyebabkan agregasi trombosit yang bersifat ireversibel³⁰⁾.

b. Trombin

Sewaktu terjadi kerusakan endotel pembuluh darah, terdapat pelepasan tromboplastin (faktor jaringan III) dan faktor kontak Hageman (faktor kontak XII) dari jaringan, yang selanjutnya terbentuk trombin dari protrombin. Trombin berasal dari protrombin (faktor II) dengan aktivasi dari kaskade koagulasi, dan sebaliknya, trombin memacu agregasi trombosit, mengkatalisasi perubahan fibrinogen menjadi fibrin yang memantapkan perlekatan gumpalan, merangsang P-selektin sel endotel dan menambah permeabilitas sel. Trombin mengikat trombosit melalui 2 reseptor yaitu *moderate affinity receptor* dan *high affinity receptor* (GP Ib V-IX) serta reseptor vWF^{27,30)}.

c. Metabolisme Asam Arakhidonik (AA).

Prostaglandin disintesis dari asam lemak tak jenuh yang terdapat pada fosfolipid dinding sel semua jaringan mamalia. Prekursor utama pada manusia adalah asam *eicoa-tetranoic* atau asam arakidonat (AA). AA berasal dari asam amino esensial yaitu asam linoleik yang terdapat pada sayuran dan daging binatang. Dalam tubuh AA dimetabolisme dengan langkah-langkah sebagai berikut : AA dilepaskan dari membran fosfolipid oleh enzim

fosfolipase A2 atau oleh bahan kimia, hormon tertentu, rangsangan mekanik, trombin, nor-epinefrin, bradikinin, trauma fisik dan sebagainya. Sekali dilepas AA cepat dimetabolisme melalui 4 jalur : ^{27,30)}

- 1) Dengan perantaraan enzim lipoksigenase yang terdapat di trombosit, paru dan lekosit, AA dipecah menjadi senyawa-senyawa yang tak stabil, dikenal sebagai leukotrin atau *hydroxy-acid*. Leukotrin ini mempunyai berbagai macam sifat biologi yang penting peranannya pada penyakit alergi dan radang.
- 2) *Reacylation*, dimana terbentuk fosfolipid.
- 3) *Hydrophobic binding* yang membentuk albumin.
- 4) Dengan perantaraan enzim siklo-oksigenase yang terdapat pada membran semua sel, AA dipecah menjadi tromboksan dan lain-lain prostaglandin, seperti PGG2 dan PGH2.

E. Diagnosis Stroke

Diagnosis *stroke* dibuat berdasarkan adanya gejala neurologik mendadak yang beraneka ragam mulai dari gejala motorik fokal/penurunan rasa raba dan gangguan berbicara s/d menurunnya kesadaran dalam bentuk koma. Gejala tersebut dapat disertai muntah, kejang, nyeri kepala dan pada kebanyakan pasien dapat disertai kaku kuduk. Diagnosis *stroke* seperti juga diagnosis lain di bidang Ilmu Penyakit Saraf mencakup diagnosis klinis, topis dan etiologis. Pemahaman ilmu dasar mengenai anatomi otak, bangunan sekitar, sistem perdarahan otak serta fisiologis dan metabolisme otak diperlukan dalam menetapkan diagnosis *stroke*.

Selain itu, anamnesis, pemeriksaan fisik neurologis, dan psikoneurologis perlu dicari dan disimpulkan dalam sindroma-sindroma klinik yang dapat memberikan arah diagnosis topis dalam pengelolaan pasien. Diagnosis etiologis menempati tempat utama yang harus segera disimpulkan untuk dapat memberikan terapi yang cepat dan tepat^{16,31)}.

1. **Diagnosis Klinis**

Diagnosis klinis *stroke* dapat ditetapkan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik neurologis dimana didapatkan gejala-gejala yang sesuai dengan waktu perjalanan penyakitnya dan gejala serta tanda yang sesuai dengan daerah pendarahan pembuluh darah otak tertentu. Pendarahan otak dilayani oleh 2 sistim yaitu sistim karotis dan sistim vertebrobasiler³¹⁾.

Gangguan pada sistim karotis menyebabkan : gangguan penglihatan, gangguan bicara, disafasia atau afasia bila mengenai hemisfer serebri dominan, gangguan motorik, hemiplegi / hemiparesis kontra lateral, dan gangguan sensorik. Gangguan pada sistim vertebrobasilar menyebabkan : gangguan penglihatan, pandangan kabur atau buta bila gangguan pada lobus oksipital, gangguan nervi kranialis bila mengenai batang otak, gangguan motorik, gangguan koordinasi, *drop attack*, gangguan sensorik, gangguan kesadaran, dan kombinasi. Pada beberapa keadaan didapat gangguan *neurobehaviour*, *hemineglect*, *afasia*, *alexia*, anomia, amnesia dan bila gangguan pada arteri karotis komunis biasanya asimtomatis^{16,31)}.

Pada *stroke* dengan perdarahan didapatkan gejala dan tanda-tanda berupa serangan pada saat aktif (melakukan aktifitas, terutama aktifitas fisik) disertai sakit kepala, muntah, gangguan penglihatan, gangguan kesadaran, gangguan gerakan bola mata, kadang disertai kejang, kaku kuduk terutama pada perdarahan subaraknoid dan perdarahan retina pada funduskopi³¹⁾.

2. Diagnosis Topis

Diagnosa topis dapat ditetapkan dari gejala-gejala yang timbul, dimana gejala-gejala klinik tersebut dapat dibedakan berdasarkan letak lesinya, yaitu kortikal, subkortikal (kapsula interna, ganglia basalis, talamus) dan batang otak serta medula spinalis. Bila topis di kortikal, akan terjadi gejala klinik : afasia, gangguan sensoris kortikal (*position, point localization, graphesthesia, stereognosis*), muka dan lengan lebih lumpuh (a. serebri media) atau tungkai lebih lumpuh (a. serebri anterior), *Eye deviation* (melihat topis di kortikal) dan hemiparesis yang disertai kejang. Topis di subkortikal akan menimbulkan tanda : muka, lengan dan tungkai sama berat lumpuhnya (khas untuk lesi di kapsula interna), *Dystonic posture* (tampak pada lesi di ganglia basalis), gangguan sensoris nyeri dan raba pada muka, lengan dan tungkai (tampak pada lesi di talamus). Bila topis di batang otak didapatkan gambaran klinis berupa hemiplegi alternans, tanda-tanda serebelar, nistagmus, gangguan pendengaran, gangguan sensoris, gangguan nyeri, suhu dan kornea wajah ipsilateral dan gangguan nyeri, suhu pada badan kontralateral, disarthri, gerakan mata abnormal dan deviasi lidah. Bila topis di medula spinalis akan timbul : muka biasanya tidak tampak kelainan,

Brown Sequard Syndrome, gangguan sensoris dan keringat sesuai tinggi lesi, gangguan miksi dan defekasi^{16,31)}.

3. Diagnosis Etiologis

Diagnosis etiologis *stroke* dibedakan menjadi 2 yaitu *stroke* perdarahan dan *stroke* infark. Kedua hal ini secara garis besar dibedakan pada gejalanya seperti terlihat pada tabel di bawah ini :

| GEJALA | PERDARAHAN | INFARK |
|----------------------|-------------|----------------------|
| Permulaan serangan | akut | subakut |
| Waktu serangan | aktif | Bangun pagi |
| TIA sebelumnya | - | + |
| Nyeri kepala | + | - |
| Muntah | + | - |
| Kejang | + | - |
| Kesadaran menurun | + | - |
| Rangsangan meningeal | + | - |
| Lokasi | Subkortikal | Kortikal Subkortikal |

Pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium (darah dan urin), *electrocardiogram* dan *echocardiogram*, foto toraks, fungsi lumbal, *electroencephalogram*, arteriografi, *doppler sonography*, dan *CT scan* diperlukan untuk membantu diagnosis etiologis *stroke* perdarahan (intracerebral, subaraknoid) atau infark (emboli, trombosis) serta mencari faktor risiko^{16, 31)}.

F. Prognosis Stroke

Prognosis penderita *stroke* dapat berakhir dengan kematian atau menimbulkan cacat motorik, sensorik/gangguan fungsi luhur. Namun dapat pula

penderita *stroke* pulih dengan sempurna. Jenis, ukuran, tempat lesi di otak, serta defisit neurologis yang mencerminkan gambaran patologis lesi di otak perlu dipertimbangkan dalam menentukan lesi di otak³²⁾.

Prognosis penderita *stroke* dibedakan dalam prognosis awal dan jangka panjang. Prognosis awal ditentukan oleh jenis lesi, macam penyebab, kesadaran saat munculnya serangan dan ada tidaknya gangguan kardial dan pulmonal, sedangkan prognosis jangka panjang ditentukan oleh usia, penyakit jantung, hipertensi, dan berat ringannya defisit neurologis saat munculnya serangan²⁷⁾.

Prognosis *stroke* iskemik dipengaruhi sejumlah faktor, termasuk di dalamnya adalah berat ringannya defisit neurologik, umur, penyebab, dan problem medik yang menyertai *stroke*. Secara umum akibat *stroke* adalah 10% pasien dapat pulih secara hampir sempurna, 25% dengan cacat ringan, 40% mengalami cacat sedang sampai berat yang memerlukan perawatan khusus, 10% memerlukan fasilitas perawatan khusus serta fasilitas jangka panjang, dan 15% meninggal tidak lama setelah serangan *stroke*³³⁾.

Kebanyakan pasien mengalami perbaikan fungsi neurologis setelah *stroke* iskemik, tetapi pemahaman dalam perjalanan waktu dan tingkat perbaikannya masih terbatas. Hasil penelitian, didapatkan bahwa perbaikan fungsional nampak nyata pada 3 bulan pertama dan mencapai derajat maksimal dalam 6 bulan pasca *stroke* akut dan hanya mengalami perbaikan kecil setelah interval waktu tersebut³⁴⁾.

Duncan dkk. (1992) mengemukakan bahwa perbaikan fungsi motorik dan aktivitas sehari-hari paling cepat terjadi pada 30 hari pertama pasca *stroke*

iskemik³⁵⁾, sedangkan Ferruci dkk. (1993) mengatakan bahwa ketidakmampuan fungsional akan berkurang setelah 3 – 6 bulan³⁶⁾.

Gambaran klinis yang memprediksi hasil akhir fungsional baik adalah hemiparesis yang tidak disertai dengan hemianopia dan disfungsi fungsi luhur, sedangkan hasil akhir fungsional jelek atau mengakibatkan kematian adalah : (1) umur tua, paralisis anggota gerak, turunnya tingkat kesadaran, dan (2) kombinasi hemiplegi, hemianopia, disfungsi fungsi luhur.

G. *Stroke Berulang*

Perjalanan penyakit *stroke* beragam, penderita tersebut dapat pulih sempurna, ada pula yang sembuh dengan cacat ringan, sedang sampai berat. Pada kasus berat dapat terjadi kematian, pada kasus yang dapat bertahan hidup beberapa kemungkinan terjadi seperti *stroke* berulang, dementia dan depresi. *Stroke* merupakan penyakit yang paling banyak menyebabkan cacat pada usia di atas 45 tahun.

Secara klinik gambaran perjalanan *stroke* ada beberapa macam. Pertama, defisit neurologiknya terjadi sangat akut dan maksimal saat munculnya serangan. Gambaran yang demikian sering terjadi pada *stroke* karena emboli. Kedua, yang dikenal dengan *stroke in evolution* atau *progressing stroke*, adalah bilamana defisit neurologik memburuk secara bertahap yang umumnya dalam ukuran menit sampai jam (bisa juga hari, tapi jarang) sampai defisit neurologik yang maksimal tercapai (*completed stroke*). Bentuk ini biasanya disebabkan karena

perkembangan proses trombosis arterial yang memburuk, atau suatu emboli yang rekuren³⁷⁾.

Sampai sekarang belum ada batasan yang tepat untuk *stroke* berulang. *Stroke* pertama dan *stroke* berulang didefinisikan mengikuti kriteria WHO, yaitu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinik baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau yang dapat menimbulkan kematian disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak^{14,17)}.

Banyak batasan *stroke* berulang yang diajukan, di antaranya oleh Burn dkk (1994) dalam Husni dan Laksmawati (2001), dan Hankey dkk. (1998) yang mengajukan batasan sebagai berikut :^{12,17)}

1. Adanya defisit neurologi baru atau eksaserbasi defisit terdahulu dan bukan disebabkan oleh keadaan toksik atau penyakit akut lainnya.
2. Defisit neruologi baru pada sisi yang berbeda. Keadaan ini dapat secara dini atau lanjut. Bila defisit neurologi pada sisi yang sama dari kejadian sebelumnya jangka waktu kejadian harus lebih dari 21 hari. Pada pasien usia lanjut yang menunjukkan perburukan aktivitas sehari-hari tetapi tidak terdapat defisit neurologi baru, tidak dapat dimasukkan dalam batasan ini.
3. Tidak termasuk dalam batasan ini apabila tanpa gejala atau tanpa tanda klinis neurologi baru, walaupun hasil pemeriksaan CT scan kepala atau otopsi otak menemukan lesi baru.

Stroke berulang juga didefinisikan sebagai kejadian serebrovaskuler baru yang mempunyai satu diantara kriteria berikut : (1) defisit neurologik yang

berbeda dengan *stroke* pertama, (2) kejadian yang meliputi daerah anatomi atau daerah pembuluh darah yang berbeda dengan *stroke* pertama, (3) kejadian mempunyai sub tipe *stroke* yang berbeda dengan *stroke* pertama. Kriteria ini dimaksudkan untuk memastikan bahwa sebab yang teratur dari kemunduran klinik setelah *stroke* pertama (seperti hipoksia, hipotensi, hiperglikemia, infeksi) atau gejala yang lebih buruk karena kemajuan serangan *stroke* tidak salah diklasifikasikan sebagai kejadian serebrovaskuler berulang³⁸⁾.

Setiap *stroke* berulang diklasifikasikan dalam iskemik, hemoragi atau sifat yang tidak dapat ditentukan dengan CT atau MRI scan yang dilakukan dalam 28 hari pada kejadian berulang atau pemeriksaan autopsi otak¹⁷⁾.

Stroke sering berulang, dengan makin banyak faktor risiko yang dipunyai, makin tinggi kemungkinan mendapatkan *stroke* berulang. Faktor risiko *stroke* yang dipunyai tersebut, seperti riwayat hipertensi, diabetes mellitus, kelainan jantung, dislipidemia, dan lain-lain harus ditanggulangi dengan baik, penderita harus berhenti merokok dan harus rajin berolah raga yang disesuaikan dengan keadaannya. Pasien dengan gejala klinik atau faktor risiko perilaku lebih dari 1 mempunyai peningkatan risiko terjadinya *stroke* berulang, dan penanganan yang tepat dari faktor risiko tersebut sangat penting untuk prevensi sekunder. Pada kelompok risiko tinggi, setelah terjadi serangan *stroke* seharusnya menjadi target penanganan secara kontinyu untuk mencegah terjadinya *stroke* berulang³⁹⁾. Penelitian retrospektif tentang gambaran *stroke* berulang di RS Haji Adam Malik, Medan sejak Januari 1992 – Desember 2000 menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara faktor kombinasi dengan kejadian *stroke* berulang ($p = 0,01234$),

dengan risiko orang yang mempunyai 2 faktor risiko atau lebih mengalami *stroke* berulang 1,33 kali lebih besar bila dibandingkan dengan orang yang mempunyai 1 faktor risiko saja³⁾.

Kekambuhan *stroke* atau terjadinya *stroke* berulang dipengaruhi oleh tiga hal yang penting, yaitu (1) penanggulangan faktor risiko yang ada, dikaitkan dengan kepatuhan penderita dalam mengontrol atau mengendalikan faktor risiko yang telah ada, seperti menjaga kestabilan tekanan darah. Alter dkk. (1994) mengatakan bahwa tekanan darah yang tidak dikontrol dengan baik akan meningkatkan risiko terjadinya *stroke* berulang ($RR = 8.4$)¹³⁾; (2) pemberian obat-obatan khusus yang bertujuan untuk mencegah terjadinya *stroke* kedua atau *stroke* berulang, seperti penggunaan aspirin yang terbukti mengurangi kejadian *stroke* berulang hingga kira-kira 25%⁴⁰⁾; (3) genetik, yaitu seseorang yang mempunyai gen untuk terjadinya *stroke* berulang.

Pada penderita TIA dan *stroke* iskemik, di samping menanggulangi faktor risiko dengan baik, dapat diberikan obat-obat anti agregasi trombosit, misalnya aspirin dan tiklopidin. Tujuannya adalah agar *stroke* tidak kambuh, dan obat ini bermanfaat juga untuk mencegah penyakit jantung koroner.

Stroke berulang merupakan penyebab utama kematian, kecacatan dan tingginya biaya akibat *stroke* berulang. Penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Sutomo Surabaya mendapatkan 180 pasien *stroke* infark, 38 di antaranya merupakan *stroke* berulang (21,11%), sedangkan penelitian yang dilakukan di RS Hasan Sadikin Bandung, mendapatkan kejadian *stroke* berulang 13,2% dari 1210 pasien *stroke*, di mana 78% berupa infark serebri dan 12,8% merupakan

perdarahan intraserebral¹²⁾. Risiko *stroke* berulang yang terbesar adalah pada bulan pertama setelah munculnya serangan (3 – 5%), sedangkan risiko kumulatif *stroke* berulang lebih dari 5 tahun adalah sebesar 25%⁴¹⁾. Penelitian kohort yang dilakukan Lai dkk. (1994) tahun 1987 s.d 1989 mendapatkan 77 pasien (12%) dari 621 pasien mengalami *stroke* berulang¹⁴⁾, sedangkan Hankey dkk. (1998) mendapatkan bahwa risiko kumulatif *stroke* berulang 5 tahun pertama adalah sebesar 22,5%, dan risiko tersebut lebih besar pada 6 bulan pertama setelah indeks *stroke* yaitu 8,8%¹⁷⁾.

H. Faktor Risiko Kejadian *Stroke* Berulang

Stroke tidak mempunyai penyebab tunggal, melainkan banyak penyebab yang dapat menyebabkan seseorang mengalami *stroke* (*multifactorial causes*). Berbagai faktor yang terdapat pada seseorang bisa merupakan penyebab terjadinya *stroke* pada suatu ketika, hal tersebut mengakibatkan seseorang yang sudah pernah mengalami *stroke* kemungkinan dapat terjadi serangan kedua (*stroke* berulang) apabila faktor-faktor risiko *stroke* masih tetap ada dan tidak dilakukan pengelolaan. Pengelolaan pada pasca *stroke* agar tidak menjadi *stroke* berulang tidak mudah, hal ini disebabkan karena berbagai faktor antara lain karena faktor intrinsik (penderitanya) yang menyangkut usaha dalam memodifikasi pola hidup serta faktor ekstrinsik yang meliputi lingkungan dan upaya dokter dalam membantu mengendalikan faktor risiko⁴²⁾.

Stroke disebabkan karena beberapa proses patologi yang berbeda, yaitu : aterosklerosis pembuluh darah besar, infark-lakunar, perdarahan intraserebral,

perdarahan subarakhnoid, dan emboli yang berasal dari jantung, tetapi faktor predisposisi untuk masing-masing *stroke* kurang lebih sama, seperti faktor predisposisi pada perdarahan intraserebral tidak berbeda banyak dengan faktor predisposisi perdarahan subarakhnoid, begitu juga dengan *stroke* berulang. Bertambahnya usia, adanya hipertensi, merokok, diabetes mellitus, merupakan faktor pencetus utama *stroke* pada umumnya⁴³⁾.

Stroke dapat dicegah atau ditanggihkan serangannya pada seseorang. Selama tiga dasawarsa terakhir ini telah banyak dilakukan penelitian terhadap *stroke* di beberapa tempat di dunia. Hal ini telah memperkaya pengertian kita mengenai terjadinya *stroke* serta perjalanan penyakitnya. Berbagai faktor yang berperan di dalam terjadinya *stroke* telah diketahui dan memberikan dasar bagi program pencegahan yang efektif. Saat ini telah diketahui berbagai faktor yang dapat menyebabkan seseorang lebih rentan terhadap *stroke* yang disebut faktor risiko terhadap *stroke*⁴⁴⁾.

Faktor risiko *stroke* berulang belum didefinisikan dengan jelas, tetapi tampaknya hampir sama dengan faktor primer penyebab *stroke*. Sebagai contoh adalah tekanan darah, merupakan kemungkinan besar untuk memprediksi *stroke* berulang. Pengobatan untuk mencegah terjadinya *stroke* berulang dan gangguan vaskuler lainnya termasuk *carotic-end arterektomy*, adalah dengan pemberian antikoagulan dan agen anti platelet⁴¹⁾.

Mengutip penulis asing, Widiastuti (1992) menyatakan bahwa faktor risiko *stroke* berlaku juga pada kejadian *stroke* berulang, dan beberapa studi

menunjukkan bahwa pengendalian faktor risiko dapat menurunkan angka kejadian *stroke* berulang⁴⁵⁾.

Faktor risiko *stroke* meliputi faktor risiko yang tidak dapat diubah (seperti umur, suku, jenis kelamin, dan genetik) dan faktor risiko yang dapat diubah (seperti hipertensi, kelainan jantung, diabetes, dislipidemia, merokok, obesitas, minum alkohol). Bila faktor risiko ini ditanggulangi dengan baik, maka kemungkinan mendapatkan *stroke* dapat dikurangi atau ditanggihkan. Makin banyak faktor risiko yang dimiliki makin tinggi pula kemungkinan mendapatkan *stroke*⁴²⁾. Pada tabel berikut dikemukakan beberapa faktor risiko *stroke*.

Tabel 2.1 : Faktor Risiko *Stroke*

| Faktor Risiko <i>Stroke</i> | Eratnya (strength) | Estimasi Risiko Relatif | Estimasi Prevalensi |
|--|-----------------------|----------------------------|------------------------|
| Hipertensi | ++ | 3,0 – 5,0 | 25 – 40 % |
| Penyakit Jantung | ++ | 2,0 – 4,0 | 10 – 20 % |
| Fibrilasi Atrium | ++ | 5,0 – 18,0 | 1 – 2 % |
| Diabetes Mellitus | + | 1,5 – 3 | 4 – 8 % |
| Merokok Sigaret | + | 1,5 – 2,5 | 20 – 40 % |
| Peminum Alkohol berat | + / - | 1,0 – 3,0 | 5 – 30 % |
| Dislipidemia | + / - | 1,0 – 2,0 | 6 – 40 % |
| Stenosis Karotis Asimtomatik | | | |
| Kode ++ : Asosiasi yang kuat telah dibuktikan, + : asosiasi moderat, + / - : ekuivokal (belum pasti). | | | |

Sumber : Lumantobing, SM., *Stroke* dalam Neurogeriatri, 2001

Peneliti lain membagi faktor risiko *stroke* menjadi petanda risiko (tidak dapat dimodifikasi) dan faktor risiko (potensial untuk dimodifikasi)⁴³⁾. Secara lengkap yang termasuk dalam faktor risiko *stroke* dapat dilihat pada tabel 2.2

Tabel 2.2 : Beberapa faktor risiko *stroke*

 Petanda risiko (tidak dapat dimodifikasi)

- Umur
- Jenis Kelamin / Gender
- Ras / Etnis
- Faktor Keturunan / Keluarga
- Lokasi Geografis

Faktor risiko (potensial untuk dimodifikasi)

Penyandang Aterogenik

- Hipertensi
- Kenaikan Lemak Darah
- Diabetes Mellitus
- Obesitas
- Fibrinogen
- Penyakit Jantung dan Gangguan Fungsi Jantung
 - Penyakit Jantung Koroner
 - Gagal Jantung
 - Atrial Fibrilasi
 - Pembesaran Ventrikel Kiri (dengan pemeriksaan EKG)
- Faktor hormonal
 - Pil Kontrasepsi / Pil KB
 - Estrogen Pasca Menopause
- Stenosis arteri karotis asimptomatik

Gaya Hidup / Kebiasaan Hidup

- Merokok
 - Faktor Diet termasuk suplemen vitamin antioksidans mencegah gangguan pembuluh darah
 - Asam Folat mengurangi kadar homosistein di plasma
 - Konsumsi Alkohol berlebihan
 - Kurangnya kegiatan fisik
-

(Wolf PA, 1997; Sacco PR & Fisher M, 1997; Gorelick PB, 1999)

1. Faktor Risiko yang Tidak Dapat Diubah

Faktor risiko *stroke* yang tidak dapat diubah merupakan faktor risiko alami yang dimiliki oleh setiap orang, meliputi : umur, jenis kelamin, suku / ras, dan keturunan / riwayat keluarga. Faktor risiko ini berperan dalam terjadinya suatu penyakit seperti halnya *stroke*, di mana faktor risiko alami ini mempunyai karakteristik sendiri untuk tiap penyakit.

a. Umur

Bertambahnya umur merupakan faktor risiko yang terpenting untuk terjadinya serangan *stroke*, di mana umur merupakan faktor risiko yang paling penting bagi semua jenis *stroke*. Insiden *stroke* meningkat secara eksponensial dengan bertambahnya umur. Misalnya pada penduduk Oxfordshire selama 1981 – 1986, tingkat insiden (kasus baru per tahun) *stroke* pada kelompok usia 45 – 54 tahun ialah 57 kasus dibanding 1987 kasus per 100.000 penduduk pada kelompok usia 85 tahun ke atas. Keadaan yang sama juga didapatkan di Rochester Minnesota dan di Amerika Serikat seperti terlihat pada tabel 3 dan 4⁴⁴⁾.

Tabel 2.3 : Insiden *stroke* berkaitan usia (per 100.000 penduduk) selama tahun 1975 – 1984 di Rochester Minnesota

| Umur | <i>Stroke</i> Iskemik | Pendarahan Intraserebral | Pendarahan Subaraknoid |
|---------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| < 45 tahun | 5 | 1 | 4 |
| 45 – 54 tahun | 50 | 14 | 23 |
| 55 – 56 tahun | 155 | 21 | 21 |
| 65 – 74 tahun | 522 | 78 | 31 |
| 75 – 84 tahun | 976 | 106 | 28 |
| 85 + tahun | 1357 | 158 | 13 |

(Dikutip dari Broderick JP, Philips SJ, Whisnant JP and O'Fallon WM: *Stroke Incidence Rates in The Eighties : The end of the decline in stroke* 1989;20;577)

Tabel 2.4 : Insiden Infark serebri. Jumlah kasus baru per tahun per 1000 penduduk dari tiap kelompok umur di Amerika Serikat.

| Umur | Insiden (‰) |
|---------------|-------------|
| 35 – 44 tahun | 0,2 |
| 45 – 54 tahun | 0,7 |
| 55 – 64 tahun | 1,8 |
| 65 – 74 tahun | 2,7 |
| 75 – 84 tahun | 10,4 |
| > 84 tahun | 13,9 |

Dikutip dari Dela chaux A : *Epidemiologie et prevention du ramollissement cerebral. Revmed Suisse rom* 1970;90,9,7,719-726.

Stroke pada umumnya lebih sering terjadi pada usia lanjut dari pada anak atau/dan dewasa, terdapat pertambahan insidens *stroke* sesudah usia 55 tahun. Hanya 3% *stroke* iskemik yang terjadi pada usia di bawah 45 tahun. Aterosklerosis merupakan penyebab utama pada usia lanjut, sedangkan kemungkinan perdarahan lebih sering dijumpai pada anak atau dewasa muda. Anak dengan infark serebri biasanya akan mengalami disabilitas yang lebih besar daripada anak yang mengalami *stroke* perdarahan⁴³⁾.

Suatu survei terakhir pada masyarakat di Oxfordshire menunjukkan suatu insidensi pertama 2/1000 penduduk per tahun. Angka kematian *stroke* berkisar antara 1,8 per 100.000 per tahun untuk golongan usia di bawah 45 tahun sampai 2777 per 100.000 per tahun untuk golongan usia 85 tahun atau lebih. Mortalitas penyakit serebrovaskuler menurun sejak awal tahun 1970 pada semua golongan umur. Meskipun demikian, akibat transisi demografi *stroke* tetap merupakan penyakit penyebab cacat terpenting yang harus dihadapi. Angka kejadian *stroke* meningkat dengan bertambahnya usia, dan lazim dijumpai pada laki-laki⁴⁶⁾.

Studi kohort yang dilakukan Hankey dkk. (1998) dengan menggunakan model *cox proportional hazards* untuk mengetahui risiko suatu kejadian (*hazards ratio*)⁴⁷⁾ menunjukkan bahwa umur yang lebih tua (75-84 tahun) pada saat *stroke* pertama mempunyai risiko lebih tinggi untuk mendapat *stroke* berulang (*hazards ratio* (HR) 2.6; 95% CL, 1.1 - 6.2) dibandingkan dengan umur kurang dari 65 tahun¹⁷⁾.

b. Jenis Kelamin

Terdapat perbedaan insidens *stroke* pada pria dan wanita, insidens *stroke* pada pria lebih tinggi akan tetapi angka kematian akibat *stroke* lebih banyak dijumpai pada wanita setiap tahunnya. Sedangkan pada penelitian Framingham, *stroke* iskemik akan meningkat dengan pertambahan usia dan hampir 30% lebih sering terjadi pada pria daripada wanita⁴³⁾.

Pada setiap golongan umur pada umumnya *stroke* relatif lebih tinggi pada pria dibandingkan dengan wanita. Aterosklerosis, trauma, dan *X-linked disease* lebih sering dijumpai pada pria. *Stroke* akibat kehamilan, pemakaian pil KB, migren, dan aneurisma sakuler lebih sering dijumpai pada wanita¹⁴⁾. Studi kohort yang dilakukan oleh Elneihoum dkk. (1998) menunjukkan bahwa laki-laki mempunyai risiko lebih tinggi (1,2 : 1) untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan dengan wanita⁴⁸⁾.

c. Suku / Ras

Terdapat perbedaan rasial insidens *stroke*. Di Amerika Serikat *stroke* sering terjadi pada kelompok kulit hitam, dan ini kemungkinan karena: predisposisi genetik, prevalensi hipertensi arterial yang lebih tinggi, dan faktor sosio-ekonomi. Pada kelompok *Americans-Hispanic stroke* lebih sering terjadi pada usia muda. Pada kelompok kulit putih *stroke* sering menyerang usia lanjut⁴³⁾. Orang kulit hitam mempunyai permulaan kegawatan *stroke* yang lebih besar dibandingkan dengan orang kulit putih ($p = 0,039$). Mast, dkk (1998) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa hubungan antara merokok dengan kegawatan stenosis karotis dibedakan berdasarkan ras / etnik, di mana perokok kulit putih mempunyai risiko lebih tinggi (OR : 3,2 95% CI 1,1-8,9) dibandingkan dengan kulit hitam⁴⁹⁾. Walaupun terdapat penurunan mortalitas dari semua ras dan kelompok jenis kelamin, akan tetapi mortalitas *stroke* pada orang Amerika asal Afrika dua kali lipat dari orang putih⁴⁾.

d. Keturunan / Keluarga

Bilamana kedua orang tua pernah mengalami *stroke* maka kemungkinan keturunannya terkena *stroke* makin besar. Riwayat keluarga adanya serangan *stroke* atau penyakit pembuluh darah iskemik, sering pula didapat terjadi pada penderita *stroke* yang muda. Berbagai faktor penyebab termasuk predisposisi genetik aterosklerosis dapat menerangkan hal ini. Sedangkan aneurisa intrakranial sakular, malformasi pembuluh darah, dan angiopati amiloid sering familial dan ini merupakan penyebab *stroke* nonaterosklerotik⁴³⁾.

Riwayat keluarga dengan penderita *stroke* diduga merupakan faktor predisposisi, seorang ibu penderita *stroke* merupakan risiko penting di samping tekanan darah, plasma fibrinogen dan kegemukan. Adanya anamnesis keluarga terkena *stroke* pada sanak keluarga tingkat pertama juga merupakan penentu risiko *stroke* bahkan setelah disesuaikan faktor risiko lain^{4,11)}.

Hasil penelitian, didapatkan bahwa seseorang yang mempunyai riwayat keluarga *stroke* positif akan mempunyai risiko lebih tinggi untuk mendapat *stroke* dibandingkan orang yang mempunyai riwayat keluarga *stroke* negatif, setelah disesuaikan dengan umur, suku / ras dan jenis kelamin didapatkan *odds ratio* 2 (95% CI; 1,13 - 3,54) untuk riwayat keluarga positif dari pihak ayah, dan didapatkan *odds ratio* 1,14 (95% CI; 0,80 - 2,50) untuk riwayat keluarga positif dari pihak ibu⁵⁰⁾.

2. Faktor Risiko yang Dapat Diubah

Faktor risiko yang dapat diubah merupakan faktor risiko terjadinya *stroke* pada seseorang yang keberadaannya dapat dikendalikan ataupun dihilangkan sama sekali, termasuk juga gaya hidup atau kebiasaan hidup. Gaya hidup atau kebiasaan hidup merupakan tindakan atau perilaku seseorang yang biasa dilakukan sehari-hari atau sudah menjadi kebiasaan. Faktor risiko yang dapat diubah termasuk gaya hidup, yang diperkirakan memiliki kaitan erat dengan kejadian *stroke* berulang adalah hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus, kegemukan, kelainan jantung, kebiasaan merokok, diet, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik. Pengelolaan faktor risiko ini dengan baik akan mencegah terjadinya *stroke* berulang.

a. Hipertensi

Hipertensi memegang peranan penting, yang sering menyebabkan gangguan fungsi otak dan struktur otak manusia melalui mekanisme gangguan vaskuler. Infark dan perdarahan otak merupakan stadium akhir akibat memburuknya gangguan vaskuler pada otak. *Stroke* yang terjadi akibat hipertensi disebabkan adanya perubahan patologik yang terjadi pada pembuluh darah serebral di dalam jaringan otak. Perubahan ini menunjukkan faktor predisposisi *stroke* secara langsung dan peningkatan proses atherogenesis merupakan faktor predisposisi pendarahan dan infark otak. Selain itu hipertensi menyebabkan gangguan kemampuan autoregulasi pembuluh darah otak sehingga pada tekanan darah yang sama aliran darah ke

otak pada penderita hipertensi sudah berkurang dibandingkan penderita normotensi^{15,51,52,53)}.

Sejumlah besar bukti-bukti epidemiologik menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko TIA yang sangat penting, di samping *stroke* iskemik dan perdarahan intraserebral fokal. Observasi epidemiologis dan pemeriksaan laboratorium telah menunjukkan bahwa hipertensi menjadi predisposisi *stroke* dengan cara :⁵⁴⁾

- 1) Memperburuk aterosklerosis dalam arkus aorta dan arteri-arteri servikoserebral.
- 2) Menyebabkan arteriosklerosis dan lipohialinosis dalam diameter kecil dan arteri serebral.
- 3) Menyokong terjadinya penyakit jantung yang mungkin akibat *stroke*.

Hipertensi dianggap sebagai faktor risiko utama kejadian *stroke*, baik tekanan darah sistolik maupun diastolik. Hipertensi sistolik yang tersembunyi ada hubungannya dengan tingginya insidensi *stroke* pada usia tua 2 – 4 kali bila dibandingkan dengan orang yang normotensi dalam usia yang sama⁵³⁾. Penelitian tentang faktor yang mempengaruhi *stroke* non hemoragik ulang yang dilakukan di RSUD Dr. Kariadi Semarang mendapatkan OR = 3,87 pada pasien hipertensi tekanan darah sistolik, dan 2,49 pada pasien hipertensi tekanan darah diastolik, hal ini menunjukkan bahwa pasien hipertensi mempunyai risiko lebih besar untuk terjadinya *stroke* berulang¹²⁾. Sedangkan penelitian kohort yang dilakukan oleh Friday dkk. (2002) melaporkan kejadian *stroke* berulang sebesar 9,7% di antara 535 pasien dengan *follow-up* tekanan

darah. Dikemukakan bahwa pasien dengan tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg mempunyai risiko 2,4 kali lebih besar untuk kejadian *stroke* berulang dibandingkan dengan tekanan darah diastolik < 80 mmHg, begitu juga pasien dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dibandingkan dengan tekanan darah sistolik < 140 mmHg⁵⁵⁾.

Pengendalian atau penanganan faktor risiko yang ada pada penderita *stroke* merupakan langkah yang tepat agar tidak terjadi serangan *stroke* berikutnya. Penanganan riwayat hipertensi dapat dilakukan dengan cara mengonsumsi obat anti hipertensi dan melakukan kontrol tekanan darah dengan teratur. Alter dkk (1994) melaporkan hasil studi kohort dari 662 pasien yang mengalami *stroke* dengan hipertensi, berdasarkan hasil analisis multivariat didapatkan risiko *stroke* berulang akan berkurang dengan peningkatan kualitas kontrol tekanan darah (risiko relatif = 8,4, 3,9, dan 2,0 untuk kontrol yang jelek, cukup dan kontrol yang baik, masing-masing dibandingkan dengan subyek non hipertensi)¹³⁾.

b. Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL (*low-density lipoprotein*), kenaikan kadar trigliserid serta penurunan kadar kolesterol HDL (*high-density lipoprotein*). Dalam proses terjadinya

aterosklerosis semuanya mempunyai peran yang penting dan sangat erat kaitannya satu dengan yang lain⁴²⁾.

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi dislipid yang ditunjukkan dengan kenaikan kadar kolesterol dalam darah. Kriteria yang ditetapkan oleh Konsensus Nasional Pengelolaan Dislipidemia Indonesia tahun 1997, kategori dislipidemia apabila seseorang memiliki kadar total kolesterol dalam darah > 200 mg/dl dan kadar trigliserid > 200 mg/dl. Hiperkolesterolemia dan kenaikan LDL merupakan faktor risiko *stroke* iskemik di negara barat, tetapi untuk populasi Asia belum terbukti. Peran hiperkolesterolemia sebagai faktor risiko sebenarnya masih belum jelas benar. Meningginya kadar kolesterol dalam darah terutama LDL merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya aterosklerosis. Peningkatan kadar LDL dan penurunan HDL merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK) dan PJK sendiri merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *stroke*⁵²⁾.

Hubungan positif antara kadar kolesterol total dan insidens PJK telah diketahui sejak lama. HDL mempunyai hubungan terbalik sedangkan LDL mempunyai hubungan langsung dengan insidens PJK. Pengaruh pada PJK dapat dibuktikan dengan pemeriksaan lemak darah dengan memeriksa rasio kolesterol / HDL sampai pada usia 80 tahun. Tidak didapatkan hubungan yang jelas pada *stroke*, meskipun kadar kolesterol total yang sangat rendah (<160 mg/dl) merupakan faktor predisposisi perdarahan intraserebral. Pada meta analisa yang dilakukan pada 460.000 penderita *stroke* tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara insidens *stroke* dengan serum kolesterol

total, akan tetapi penelitian *the Honolulu Heart Study of Japanese men* dan pada *the Multiple Risk Factor Intervention Trial* dijumpai adanya hubungan dengan tromboembolisme⁴³⁾.

Menurut Makmur dkk. (2002), terdapat hubungan yang bermakna antara dislipidemia dengan kejadian *stroke* berulang ($p = 0,00024$), di mana risiko terjadinya *stroke* berulang pada pasien *stroke* dengan dislipidemia adalah 2,06 kali lebih besar dibandingkan dengan penderita *stroke* tanpa dislipidemia³⁾.

c. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang sering dijumpai bersama-sama penyakit serebrovaskuler, yang merupakan faktor risiko kedua bagi terjadinya *stroke*. Seseorang dikatakan menderita diabetes mellitus apabila hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl atau pemeriksaan gula darah puasa > 140 mg/dl, atau pemeriksaan gula darah 2 jam *postprandial* > 200 mg/dl⁵⁶⁾.

Pada diabetes mellitus lebih cepat terjadi aterosklerosis pembuluh darah kecil (*microangiopathy*) maupun besar (*macroangiopathy*) di seluruh tubuh termasuk di otak, yang merupakan salah satu organ sasaran diabetes mellitus. Diabetes meningkatkan kemungkinan *stroke* sekitar 2 – 4 kali dibanding non diabetik akibat aterosklerosis serebri, gangguan jantung atau karena perubahan rheologi darah. Kadar glukosa darah yang tinggi pada saat *stroke* akan memperbesar kemungkinan meluasnya area infark karena

terbentuknya asam laktat akibat metabolisme glukosa secara anaerobik yang merusak jaringan otak⁴²⁾.

Seseorang yang mempunyai diabetes mellitus tubuhnya tidak dapat menangani gula secara tepat, tidak dapat memproses lemak secara efisien, dan akan mempunyai risiko yang tinggi untuk terjadinya hipertensi. Hubungan ini berdampak meningkatkan risiko perkembangan aterosklerosis. Diabetes juga berperan pada kemampuan tubuh untuk memecah gumpalan darah beku, meningkatkan risiko pada *stroke* iskemik⁵⁷⁾.

Studi kohort yang dilakukan Hankey dkk. (1998) menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes mellitus pada saat *stroke* pertama mempunyai risiko 2,1 kali lebih tinggi untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan dengan pasien *stroke* yang tidak menderita diabetes mellitus¹⁷⁾. Sedangkan Husni dan Laksmawati (2001) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara subyek dengan diabetes mellitus atau tanpa diabetes mellitus dalam kelompok kasus dan kontrol ($p = 0,00195$), di mana subyek dengan diabetes mellitus mempunyai risiko 3,18 kali lebih besar untuk terjadinya *stroke* berulang¹²⁾.

d. Kelainan Jantung

Sirkulasi serebral sebagai subsistem dari sistem kardiovaskuler mempunyai arti bahwa fungsinya tergantung pada efektivitas jantung sebagai pompa, integritas pembuluh darah sistemik dan komponen darah dalam memenuhi kebutuhan darah dan oksigen. Otak membutuhkan 25% dari

konsumsi oksigen seluruh tubuh dan menggunakan 20% curah jantung semenit. Kejadian *stroke* hampir selalu berhubungan dengan penyakit lain, dan karena dekatnya hubungan sirkulasi serebral dan sistem kardiovaskuler, sering kelainan-kelainan sistem kardiovaskuler sebagai penyebab timbulnya *stroke*⁵⁸⁾. Kelainan jantung yang sering berhubungan dengan *stroke* berulang adalah aterosklerosis, disritmia jantung khususnya fibrilasi atrium, penyakit jantung iskemik, infark miokard, dan gagal jantung⁵⁹⁾.

Fibrilasi atrium merupakan satu di antara beberapa faktor risiko kuat untuk terjadinya *stroke* iskemik. Moroney dkk. (1998) melaporkan bahwa fibrilasi atrium merupakan prediktor bebas terjadinya *stroke* berulang dengan risiko 2,2 kali setelah disesuaikan dengan variabel demografi³⁸⁾.

Penderita dengan kelainan jantung akan berisiko tinggi terhadap kemungkinan terjadi *stroke* bila dibandingkan dengan yang tidak mempunyai kelainan jantung. Penyakit jantung hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri yang terlihat pada EKG, sangat terkait dengan kenaikan risiko baik *stroke* iskemik maupun perdarahan. Lesi di jantung dapat pula melepaskan emboli ke sirkulasi arterial, seperti mural thrombus akibat infark yang lama atau trombus yang terjadi pada fibrilasi atrium kiri⁴¹⁾. Husni dan Laksmawati (2001) melaporkan bahwa penderita *stroke* dengan gambaran EKG terdapat kelainan mempunyai risiko 3,38 kali lebih besar untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan dengan pasien yang gambaran EKG-nya normal¹²⁾.

e. Merokok

Merokok sebagai salah satu faktor risiko *stroke*. Kaitan merokok dengan *stroke* yang paling sering adalah pada terjadinya perdarahan subarakhnoid karena terbentuknya aneurisma, *stroke* iskemik karena adanya perubahan pada arteri karotis dan terjadinya perdarahan intraserebal. Pada perokok, risiko *stroke* akan bertambah sekitar 2 – 3 kali dibanding bukan perokok dan baru hilang setelah berhenti merokok selama 5 hingga 10 tahun⁴²⁾.

Merokok memberikan kontribusi untuk terbentuknya plak pada arteri. Nikotin membuat jantung bekerja lebih keras dengan meningkatnya laju jantung dan tekanan darah. Karbon monoksida pada rokok menggantikan oksigen dalam darah, menurunkan pengiriman jumlah oksigen ke dinding-dinding arteri dan jaringan, termasuk jaringan dalam otak.

Merokok akan menurunkan HDL dan meningkatkan trigliserid darah. Tidak hanya meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, tetapi juga merupakan faktor sekunder terjadinya resistensi ambilan glukosa yang distimuli oleh insulin / hiperinsulinemia⁶⁰⁾. Penelitian Harmsen (1990) menyebutkan bahwa merokok merupakan faktor risiko untuk *stroke* infark dan *stroke* perdarahan subarakhnoid⁶¹⁾. Merokok juga berhubungan dengan kegawatan stenosis karotis pada pasien *stroke*, hal tersebut ditunjukkan dengan hasil penelitian Mast dkk (1998) yang mendapatkan bahwa merokok berhubungan secara signifikan dengan kegawatan stenosis arteri karotis, pada

studi populasi di Manhattan didapatkan OR : 1,5 95% CI 1,1-2,0 dan pada studi di Berlin didapatkan OR : 3,9 95% CI 2,4-6,4⁴⁹⁾.

f. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik dapat diartikan sebagai rerata pengeluaran energi dalam sehari. Dimensi dari aktivitas fisik dapat dilihat dari tiga aspek yaitu aktivitas sehari-hari seperti bekerja dan sekolah, aktivitas untuk bersantai dan latihan-latihan baik rutin maupun kontinyu seperti olah raga. Aktivitas fisik khususnya *exercise* sangat penting untuk menjaga kesehatan dan kebugaran tubuh. Tipe *exercise* yang dilakukan tiap orang dapat berbeda, tergantung dari kondisi orang tersebut. Dengan melakukan *exercise* sesuai dengan kebutuhan, akan bermanfaat untuk meningkatkan kemampuan tubuh dalam mengoptimalkan oksigen dalam tubuh, menurunkan asam lemak, dan efisiensi glukosa, menurunkan tekanan darah, menurunkan kejadian gangguan irama jantung, menurunkan LDL serum kolesterol dan meningkatkan HDL. Dengan demikian aktivitas fisik diharapkan dapat mencegah atau melindungi seseorang dari beberapa penyakit yang berkaitan dengan masalah lemak, glukosa dan oksigen seperti penyakit kardiovaskuler dan *stroke*⁶²⁾.

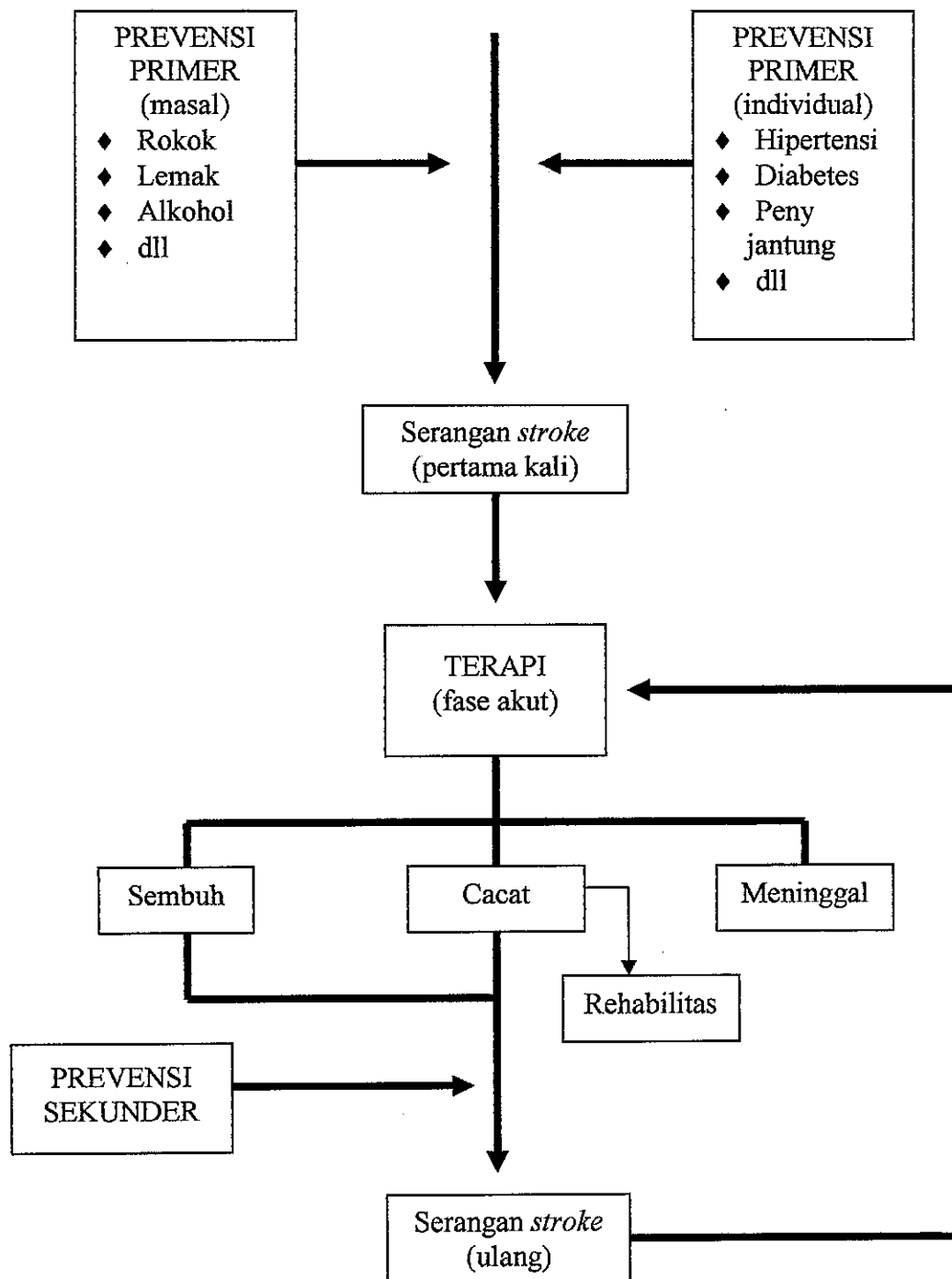
Aktivitas fisik yang moderat dan tinggi terbukti menurunkan kadar insidens PJK. Pada penelitian terdahulu pengaruh latihan fisik ini tidak dapat mengurangi insidens *stroke*, akan tetapi akhir-akhir ini terbukti dengan latihan yang ringan saja mempunyai efek protektif pada pria, tetapi tidak pada wanita⁴³⁾.

Berbagai penelitian dilakukan di Amerika Serikat membuktikan berbagai macam latihan dapat mengurangi insidens, dimana dilibatkan 11.130 alumni yang tidak berpenyakit jantung atau kanker, kemudian partisipan melaporkan kegiatannya berjalan, naik tangga dan partisipasi dalam olah raga atau rekreasi. Dan terbukti latihan / olah raga yang mengeluarkan energi sebanyak 1000 – 1999 kkal/minggu sampai 2000 – 2999 kkal / minggu dapat mengurangi insidens *stroke*⁴³⁾.

I. Pencegahan *Stroke*

Stroke merupakan penyakit neurologik yang paling sering mengakibatkan cacat dan kematian. Untuk menghadapi ancaman stroke serta segala akibat yang dapat ditimbulkannya, perlu disusun strategi penanggulangan stroke (bagan 2.1). Upaya penanggulangan stroke harus dilakukan secara menyeluruh, serentak, berkelanjutan, dan melibatkan bukan hanya para ahli di bidang penyakit saraf, tetapi juga para ahli dari disiplin ilmu lain yang berkaitan dengan penanganan stroke (rehabilitasi medik, jantung, radiologi, bedah saraf, anestesi, penyakit dalam, gizi, dan lain-lain), serta masyarakat⁶³⁾.

Pencegahan *stroke* merupakan tindakan yang paling efektif untuk menghindari kematian, disabilitas, dan penderitaan. Di samping itu suatu strategi *preventive* yang berhasil akan mengurangi bahkan mungkin meniadakan perawatan rumah sakit, rehabilitasi dan biaya ekonomi akibat hilangnya produktivitas penderita.



Bagan 2.1. : Strategi Penanggulangan *Stroke*

Prevensi primer bertujuan untuk mencegah terjadinya serangan stroke dengan menghindari atau mengatasi faktor risiko stroke. Prevensi primer yang bersifat masal dapat berupa penyuluhan yang dilakukan berulang-ulang, agar masyarakat memahami bahaya serangan stroke dan segala akibatnya. Selanjutnya perlu diingatkan bahwa faktor risiko stroke, beberapa di antaranya, sebenarnya dapat dihindari. Prevensi primer yang bersifat individual (*high-risk strategy*) terutama ditujukan pada kelompok masyarakat rawan stroke⁶³).

Prevensi sekunder adalah tindakan yang bertujuan mencegah berulangnya serangan *stroke* atau yang pernah mengalami gangguan vaskuler lainnya, seperti infark miokard, angina pektoris, kradikasio, amourosis fugax atau GPDO'S (TIA)¹⁵). Upaya prevensi sekunder stroke dalam *Guideline Stroke* yang diterbitkan oleh PERDOSSI (2001), meliputi : (1) Gaya hidup sehat, (2) Pengendalian faktor risiko, (3) Terapi medikantosa : antikoagulan atau antiplatelet, dan (4) Terapi bedah⁴²).

1. Gaya hidup sehat

Gaya hidup atau pola hidup terutama yang tidak sehat sangat erat kaitannya dengan faktor risiko penyakit pembuluh darah. Upaya merubah gaya hidup yang tidak benar menjadi gaya hidup sehat sangat diperlukan untuk mendukung upaya prevensi sekunder yang lainnya yang lainnya. Gaya hidup sehat meliputi pengaturan gizi yang seimbang, olah raga secara teratur, berhenti merokok, dan mengurangi minum alkohol.

2. Pengendalian faktor risiko

Berbagai faktor yang terdapat pada seseorang bisa merupakan penyebab terjadinya *stroke* pada suatu ketika, hal tersebut mengakibatkan seseorang yang sudah pernah mengalami *stroke* kemungkinan dapat terjadi serangan kedua (*stroke* berulang) apabila faktor-faktor risiko *stroke* masih tetap ada dan tidak dilakukan pengelolaan. Pengendalian faktor risiko yang dapat diubah seperti hipertensi, diabetes mellitus, kelainan jantung, dan dislipidemia dapat dilakukan dengan kontrol dan pengobatan secara teratur.

3. Terapi Farmakologi

Diagnosis yang cepat dan terapi dini sangat penting untuk pemulihan maksimal dan pencegahan serangan *stroke* berulang. Tujuan terapi farmakologis untuk *stroke* adalah : (1) Membuka oklusi arteria dan reperfusi jaringan otak yang iskemik; (2) Membatasi terjadinya oklusi tromboemboli; (3) Meningkatkan toleransi sel-sel saraf yang iskemik; (4) Mencegah bencana reperfusi; (5) Mencegah dan mengobati komplikasi; (6) Mencegah terjadinya *stroke* berulang⁶⁴⁾.

Beberapa problem yang terjadi pada pengobatan adalah : (1) jendela terapi (*therapeutic windows*) untuk reperfusi 3 jam; (2) berkurangnya penetrasi obat ke dalam jaringan otak dengan gangguan sirkulasi; (3) risiko terjadi sistemik hipotensi akibat berkurangnya perfusi arteri kolateral; (4) agitasi dan halusinasi yang disebabkan beberapa neuroprotektan⁶⁴⁾.

a. Antiplatelet

Obat antiplatelet bermanfaat untuk mencegah terjadinya clot, kerja obat ini dimulai dari proses terbentuknya clot dengan menghambat enzim penting untuk adesi platelet dan aktivasi platelet. Antiplatelet merupakan obat pilihan untuk mencegah terjadinya *stroke* trombotik⁴²⁾. Obat-obat dengan khasiat antiplatelet seperti aspirin, tiklopidin, dipiridamol, silostasol, dan klopidoogrel dibutuhkan untuk mengobati dan mencegah *stroke*. Emboli yang terbentuk dari platelet-fibrin pada permukaan arteri merupakan faktor penyebab *stroke* dan TIA. Obat-obat antiplatelet bekerja sama dengan fungsi platelet dengan jalan menghambat enzim siklooksigenase-1, yang merupakan katalisator sintesis tromboksan A2, suatu eikosanoid dengan prokoagulan dan agregasi-platelet^{37,42)}.

Aspirin. Aspirin mencegah sintesa tromboksan A2 melalui blokade enzim siklooksigenase. Platelet tidak mempunyai nukleus, maka siklooksigenase tidak dapat dibentuk setelah platelet kontak dengan aspirin, sehingga tromboksan A2 tidak diproduksi selama masa hidup trombosit (rata-rata 8 hari). Aspirin merupakan *gold standart* antiplatelet disebabkan karena efikasi dan harganya murah. Aspirin lebih sering dipakai untuk pengobatan pada pencegahan *stroke* primer maupun sekunder³⁷⁾. Obat ini juga terbukti bisa menurunkan risiko *stroke* sebesar kira-kira 30%. Dosis bervariasi antara 81 mg – 1300 mg / hari, namun dosis rendah (81-325 mg/hari) tampaknya sudah memberi manfaat⁶⁵⁾. Aspirin telah digunakan lebih dari 100 tahun, tetapi efek yang bermanfaat untuk mencegah *stroke* dan serangan jantung mulai diakui

pada tahun 1970. Banyak studi sebelumnya yang terbukti bahwa penggunaan aspirin mengurangi kejadian *stroke* berulang hingga kira-kira 25%⁴⁰⁾. Efek samping yang sering terjadi adalah : komplikasi gastrointestinal, gastritis, peptic ulcer, perdarahan saluran cerna bagian atas. perdarahan lain, termasuk perdarahan intrakranial merupakan komplikasi yang dapat terjadi pada pemberian dosis besar aspirin³⁷⁾.

Tiklopidin. Tiklopidin merupakan derivat theinopyridine, efektif sebagai *second line* alternatif terapi selain aspirin. Mekanisme kerja tiklopidin berbeda dengan aspirin, yaitu menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP dan blokade transformasi reseptor fibrinogen platelet menjadi bentuk yang afinitasnya tinggi. Tiklopidin dapat juga digunakan sebagai pengganti aspirin untuk pasien yang hipersensitif terhadap aspirin atau intoleransi GIT. Diindikasikan pada pasien yang telah terkena *stroke* atau TIA atau pada pasien yang tidak dapat mengkonsumsi aspirin. Pada penelitian tiklopidin dapat menurunkan 21% risiko relatif terjadinya *stroke* berulang dalam 3 tahun pemberian. Dosis harian biasanya diberikan 500 mg dengan cara pemberian 2 x 250 mg sewaktu makan. Tiklopidin mempunyai efek samping, yaitu : epigastrik distress, diare, reaksi alergi kulit, netropenia, trombositopeni^{30,37)}.

Dipiridamol. Dipiridamol bekerja dengan cara menghambat terjadinya clot dengan menghambat aktivasi dan agregasi platelet, yaitu dengan cara menghambat jalur siklooksigenase, fosfodiesterase dan ambilan kembali adenosin. Dipiridamol mempunyai efek antiplatelet dimana biasanya tidak diberikan sendiri, pemberiannya lebih sering sebagai tambahan dengan aspirin

pada pencegahan penderita *stroke* dengan penyakit arteri dan sebagai tambahan pada terapi warfarin pada penyakit jantung yang disebabkan karena tromboemboli. Efek samping dipiridamol adalah : sakit kepala, diare, dan iritasi gastrointestinal. Dipiridamol biasa dikombinasi dengan aspirin ke dalam suatu kapsul. Kombinasi dipiridamol (400 mg/hari) dengan aspirin (50 mg/hari) dapat mengurangi risiko *stroke* 37% dibanding placebo, sedangkan dipiridamol saja akan menurunkan 16% risiko *stroke*. Cara pemberian : aspirin 25 mg + dipiridamol 200 mg, 2 kali sehari^{30,37}.

Cilistazol. Cilistazol merupakan obat antiplatelet baru, di samping dapat menghambat agregasi platelet juga berefek vasodilator yang dapat dipakai untuk prevensi primer maupun sekunder pada pasien yang mempunyai faktor risiko *stroke*. Mekanisme kerja cilistazol adalah dengan menghambat secara selektif fosfodiesterase-3 (PDE-3), yaitu suatu cGMP-inhibited dan camp-selective fosfodiesterase, sehingga kadar cGMP dan camp dalam sel meningkat dengan memblokir aktivasi trombosit melalui Ca. Efek samping cilistazol adalah palpilasi, sakit kepala, *dizziness*, dan *nausea*. Dosis harian : 100 mg dengan cara pemberian 50 mg per oral 2 kali sehari^{30,37}.

Klopidogrel. Klopidogrel adalah derivat theinopyridin yang baru, mirip dengan tiklopidin, keduanya merupakan antiplatelet generasi kedua. Menghambat ADP untuk aktivasi glycoprotein II b / III a complex dan efektif menghambat agregasi platelet. Obat ini lebih efektif dibanding dengan aspirin dalam menurunkan risiko *stroke* iskemik, infark miokard, kematian karena faktor vaskuler pada pasien dengan penyakit aterotrombotik, atau untuk

mencegah terjadinya *stroke* sekunder. Pada suatu penelitian dimana klopidoogrel dibandingkan dengan aspirin, maka klopidoogrel mencegah 7,3 kali lebih baik dibanding dengan aspirin. Efek samping klopidoogrel lebih kecil daripada tiklopidin dan tidak ada laporan nitropenia. Biasanya diberikan dengan dosis harian 75 mg per oral sekali sehari. Kombinasi klopidoogrel dengan aspirin lebih baik dan lebih aman daripada kombinasi tiklopidin dengan aspirin^{30,37}.

b. Antikoagulan.

Tujuan utama pemberian obat-obat antikoagulan adalah untuk : (1) Mencegah pembesaran trombus dan progresivitas defisit neurologis; (2) Mencegah terjadinya *stroke* ulang. Adanya emboli atau resiko bertambahnya trombus merupakan indikasi pemberian antikoagulan secara dini⁶⁴.

Heparin. Heparin merupakan campuran heterogen dari glikosaminoglikans yang berkhasiat antikoagulan. Heparin dalam kombinasi dengan antitrombin III (heparin cofactor) mencegah trombosis dengan jalan menonaktifkan faktor X dan mencegah konversi dari protrombin menjadi trombin. Selanjutnya, koagulasi dicegah dengan menonaktifkan trombin dan mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin. Heparin digunakan secara selektif bagi pasien-pasien yang mengalami TIA atau infark serebri. Heparin intravena diberikan pada pasien dengan non-septik *stroke* kardioembolik untuk mencegah *stroke* ulang. *The International Stroke Trial Collaborative Group* (1997) melakukan studi dengan melibatkan 19.333 sampel, untuk meneliti khasiat heparin yang

berfungsi sebagai katalisator pada proses konversi plasminogen ke plasmin. Efeknya adalah untuk melakukan lisis pada klot yang mengandung fibrin seperti pada lesi trombotik pada serebrokardiovaskuler⁶⁷⁾.

Reperfusi akibat penutupan vaskuler akut dengan penggunaan trombolitik, mencapai 20 – 40% (intravena) dan 60 – 70% (intraarteri). Hanya intravenous rt-PA yang telah disetujui FDA untuk stroke akut⁶⁴⁾. Diberikan pada serangan *stroke* iskemik 3 jam pertama setelah onset secara intravena dalam bentuk recombinant t-PA (rt-PA), dengan dosis 0,9 mg/kgbb sampai dosis maksimal 90 mg. Sepuluh persen dosis diberikan dalam bentuk bolus sedang sisanya diberikan dalam infus habis dalam 1 jam. Efektifitas rt-PA bila diberikan setelah lebih 3 jam dari onset tidak mempunyai pengaruh klinik yang signifikan^{64, 67)}.

Penelitian akhir ECASSA (*European Cooperative Acute Stroke Study*) menyetujui dosis tPA 0,9 mg/kg BB dengan onset stroke 6 jam⁶⁴⁾. Efek rt-PA yang harus diwaspadai adalah perdarahan, yang bisa mengenai otak atau jaringan lain. Beberapa syarat pemberian rt-PA antara lain adalah gambaran *CT scan* tidak menunjukkan adanya iskemik luas atau hemoragik, pasien yang telah mendapat warfarin atau heparin, pasien dengan trombositopenia (trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$), riwayat *stroke* hemoragik atau penyakit-penyakit perdarahan sebelumnya, serta bila tekanan darah sistolik > 185 mmHg atau diastolik > 110 mmHg. Dalam kurun waktu 24 jam pertama setelah pemberian rt-PA, antikoagulan dan antiplatelet jangan diberikan⁶⁷⁾.

diberikan secara subkutan. Hasilnya pasien yang mendapat heparin mengalami *stroke* iskemik ulang lebih sedikit dibanding non-heparin, namun hasil ini dibarengi dengan angka kejadian *stroke* hemoragik lebih tinggi pada pasien yang mendapat heparin. Maka dewasa ini heparin intravena digunakan hanya terbatas pada pasien-pasien yang diketahui mempunyai faktor risiko *stroke* yang diturunkan, pada kondisi hiperkoagulabel, trombus arterial intraluminal, diseksi servikosevalik ekstrakranial, aseptic serebral venous sinus thrombosis, dan aterotrombosis pada arteri besar. Bila heparin intravena akan digunakan, tidak digunakan dalam bentuk bolus, dan dengan target waktu tromboplastin antara 55-75 detik atau 1,5 sampai 2 kali nilai kontrol⁶⁶⁾.

Warfarin. Merupakan antikoagulan yang mencegah vitamin k-dependent clotting factors II, VII, IX, dan X. biasanya digunakan pada pasien dengan problem *stroke* akibat kardioemboli, atau bila gagal dengan antiplatelet. Warfarin diindikasikan untuk pencegahan primer maupun sekunder *stroke* pada pasien dengan fibrilasi atrium. Pada penelitian dikatakan pemakaian warfarin pada pasien dengan fibrilasi atrium akan menurunkan risiko terjadinya *stroke* 45-86% dengan risiko terjadinya perdarahan yang sedikit. Hanya sepertiga pasien fibrilasi atrium yang terkena *stroke* setelah pemberian warfarin³⁷⁾.

c. Obat trombolitik.

Tissue plasminogen activator (t-PA), diindikasikan untuk terapi segera *stroke* iskemik dalam 3 jam pertama, merupakan protease serin yang

d. Neuroprotektan

Dalam percobaan binatang neuroprotektan dapat mencegah dan membatasi kerusakan jaringan otak akibat iskemik dan mengurangi luas infark yang terjadi. Neuroprotektan akan menurunkan angka kematian dan kecacatan apabila diberikan dalam jendela terapi. Pada binatang percobaan serangan iskemik otak mengakibatkan kerusakan neurologik menyebar melingkar dari daerah sentral infark. Aliran darah regional yang berkurang (*Misery Perfusion*) pada 100% penderita yang discanning PET dalam waktu 9 jam dan berkurang sampai 30% dalam 4 hari kemudian⁶⁴⁾.

Jaringan hidup yang iskemia (*ischemiv but viable tissue*) dapat bertahan sampai 48 jam setelah permulaan stroke, kemudian aliran darah regional akan berubah (kacau) setelah 3 – 4 hari, mungkin karena adanya reperfusi melalui pembuluh darah kolateral. Setelah terjadi stroke iskemik yang luas, terjadi peningkatan EAAS (*Excitatory Amuno-Acids*) sampai 6 – 7 hari. Atas dasar tersebut untuk melindungi penderita pada waktu timbul; sirkulasi kolateral dan perbaikan autoregulasi otak kacau, pemberian neuroprotektan sampai 6 – 7 hari. Banyak obat-obat neuroprotektan sampai sekarang masih dalam penelitian, sayangnya masing-masing obat mempunyai jendela terapi yang sangat pendek. Pemberian neuroprotektan setelah lewat jendela terapi, hasilnya kurang bermanfaat⁶⁴⁾.

4. Terapi Bedah

Area pembuluh darah sebagai cerminan dari gejala neurologi yang diderita, akan mempengaruhi keputusan tentang kemungkinan operasi, termasuk *Carotid Endarterectomy* (CEA) atau intervensi teknik neuroradiologi. CEA telah terbukti sebagai profilaksisi pada pasien *stroke* berat yang penyebabnya ada pada arteri karotis interna⁴²⁾.

CEA ditujukan untuk membuang trombus di daerah stenosis pada arteri karotis komunis atau interna dengan cara pembedahan. Terapi ini ditujukan bagi pasien-pasien dengan TIA, pada stenosis derajat menengah (50 - 70%) atau tinggi (70 - 99%). Kombinasi *endarterectomy* dengan aspirin menunjukkan hasil yang baik dalam mencegah serangan *stroke*. Dewasa ini sudah pula dikembangkan pemasangan *sten intraluminal* untuk memelihara agar lumen tetap dipertahankan⁶⁷⁾.

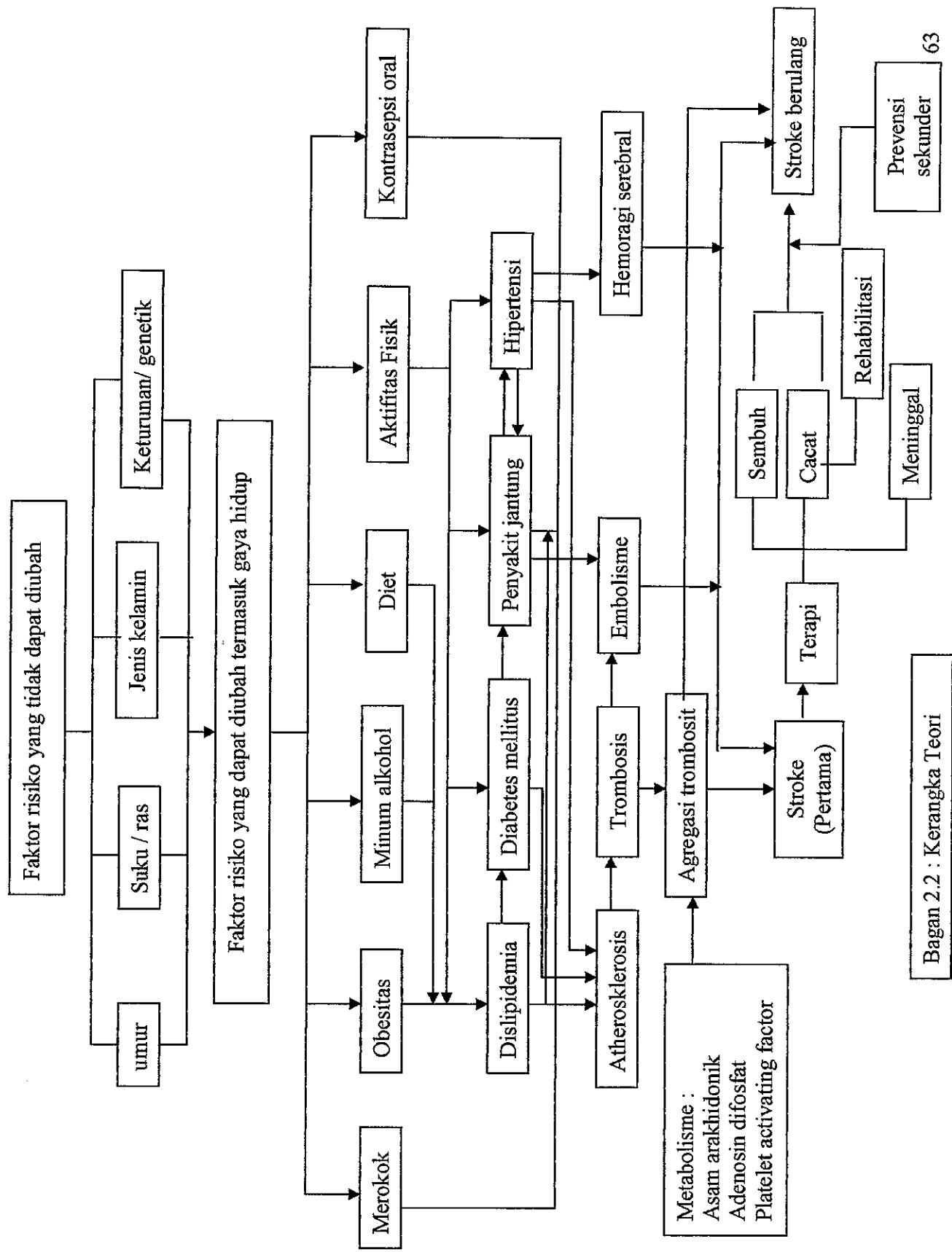
J. Kerangka Teori

Kerangka teori disusun berdasarkan rangkuman tinjauan teori yang ada, khususnya mengenai hubungan antara satu faktor risiko dengan faktor risiko lain yang berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang. Kerangka teori dalam penelitian ini merupakan gabungan antara kerangka teori penelitian sebelumnya dalam tesis yang ditulis oleh Yuli Prasetya⁶⁸⁾ mengenai faktor risiko kejadian *stroke* non hemoragi, dan teori tentang terjadinya *stroke* berulang yang diambil dari beberapa referensi. Terjadinya *stroke* berulang berkaitan dengan faktor risiko yang dimiliki oleh penderita, makin banyak faktor risiko yang dimiliki makin

tinggi kemungkinan terjadinya *stroke* berulang. Seseorang yang pernah terserang *stroke* mempunyai kecenderungan lebih besar akan mengalami serangan *stroke* berulang, terutama bila faktor risiko yang ada tidak ditanggulangi dengan baik. Terdapat banyak faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang, baik yang dapat diubah maupun yang tidak dapat diubah.

Stroke diakibatkan salah satu dari empat kejadian, yaitu : (1) trombosis, (2) embolisme serebral, (3) iskemia dan (4) hemoragi serebral. Pembentukan trombotik, embolik dan iskemia akan mempengaruhi kecepatan aliran darah, autoregulasi dan metabolisme sel otak. Beberapa faktor risiko utama yang dikaitkan dengan kejadian *stroke* berulang adalah hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung dan dislipidemia. Masing-masing dari faktor risiko tersebut saling berhubungan seperti hipertensi dengan penyakit jantung, diabetes mellitus dengan hiperlipidemia dan penyakit jantung. Faktor risiko ini diduga berkaitan dengan gaya hidup seperti kebiasaan merokok, faktor diet, konsumsi alkohol yang berlebih dan kurangnya aktivitas fisik.

Kekambuhan *stroke* atau terjadinya *stroke* berulang dipengaruhi oleh tiga hal yang penting, yaitu (1) penanggulangan faktor risiko yang ada, dikaitkan dengan kepatuhan penderita dalam mengontrol atau mengendalikan faktor risiko yang telah ada, seperti menjaga kestabilan tekanan darah. (2) pemberian obat-obatan khusus yang bertujuan untuk mencegah terjadinya *stroke* kedua atau *stroke* berulang, (3) genetik, yaitu seseorang yang mempunyai gen untuk terjadinya *stroke* berulang.



Bagan 2.2 : Kerangka Teori

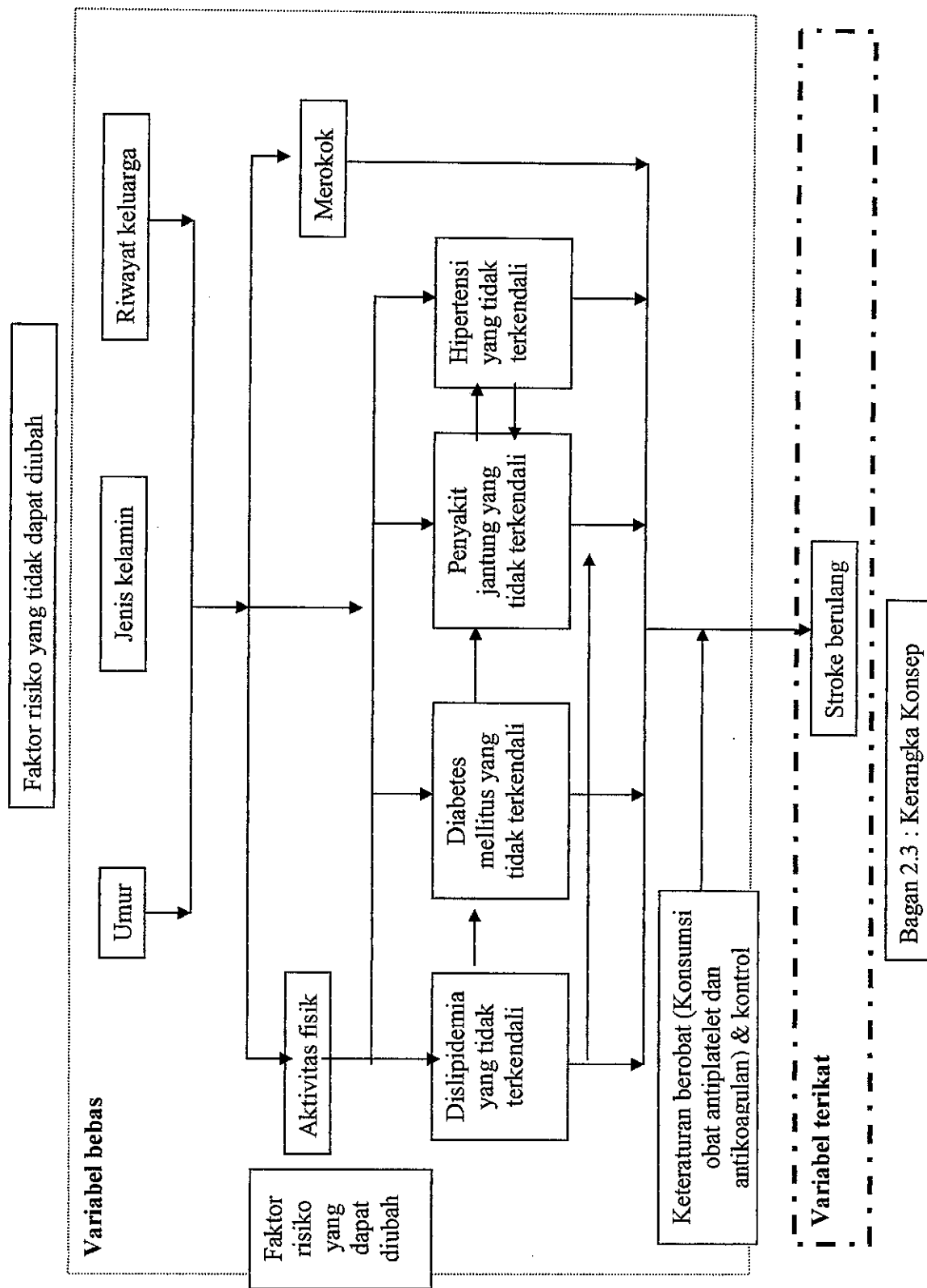
K. Kerangka Konsep

Berdasarkan kerangka teori di atas, untuk penelitian ini dibuat kerangka konsep penelitian yaitu kejadian *stroke* berulang (variabel terikat) yang dipengaruhi faktor risiko yang dapat diubah dan faktor risiko yang tidak dapat diubah (variabel bebas).

Faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi umur, riwayat keluarga, dan jenis kelamin, sedangkan faktor risiko yang dapat diubah yang mempengaruhi kejadian *stroke* berulang adalah adanya riwayat hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, dan penyakit jantung yang tidak terkontrol, kebiasaan merokok, aktivitas fisik, serta konsumsi obat antiplatelet atau antikoagulan.

Pada penelitian ini tidak semua faktor risiko yang berhubungan terhadap kejadian *stroke* berulang akan diteliti sebagaimana tampak pada kerangka teori, mengingat keterbatasan penelitian ini, baik biaya, waktu, dan tenaga. Beberapa variabel yang tidak memungkinkan untuk dilakukan pengukuran, antara lain :

1. Faktor risiko genetik tidak dilakukan pengukuran karena hanya dapat diteliti secara klinis yang memerlukan pemeriksaan biomolekuler dengan biaya yang sangat mahal dan sulit;
2. Faktor risiko obesitas tidak dilakukan pengukuran karena kesulitan dalam mendapatkan catatan dan pelaksanaan pengukuran terhadap indikator obesitas;
3. Faktor risiko kontrasepsi oral juga tidak dilakukan pengukuran karena subyek penelitian tidak membatasi jenis kelamin.



Bagan 2.3 : Kerangka Konsep

L. Hipotesis

Berdasarkan uraian latar belakang dan tinjauan pustaka, disusun hipotesis mayor dan minor penelitian sebagai berikut :

1. Hipotesis mayor adalah faktor risiko *stroke* yang dapat diubah dan tidak dapat diubah berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang.
2. Hipotesis minor adalah :
 - 1) Hipertensi yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.
 - 2) Diabetes mellitus yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.
 - 3) Dislipidemia yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.
 - 4) Penyakit jantung yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.
 - 5) Keluarga yang mempunyai riwayat *stroke* merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.
 - 6) Umur yang lebih tua merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.
 - 7) Laki-laki merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.
 - 8) Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.
 - 9) Aktivitas fisik yang kurang merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.
 - 10) Ketidakteraturan berobat (konsumsi obat antiplatelet dan antikoagulan) / kontrol merupakan faktor risiko kejadian *stroke* berulang.

BAB III

METODE PENELITIAN

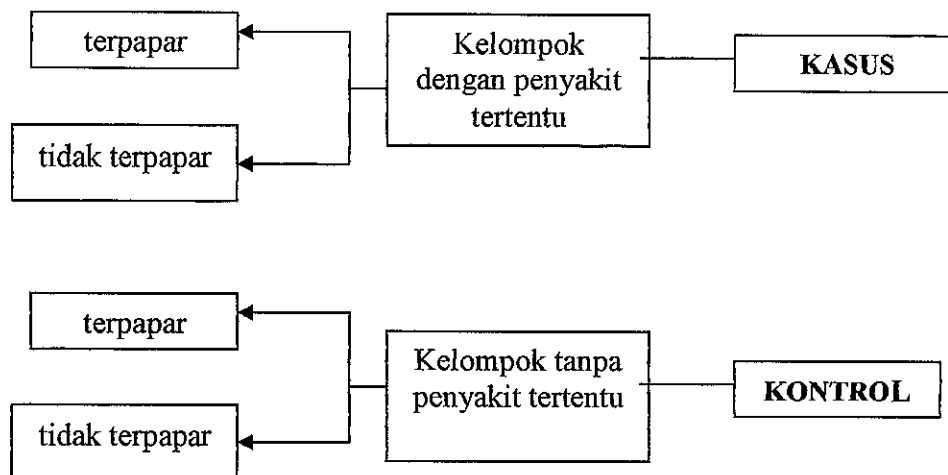
A. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional, yang memungkinkan alam atau keadaan untuk ikut berperan serta di dalamnya. Sehingga, pada penelitian ini hanya dilakukan pengukuran-pengukuran terhadap variabel-variabel yang akan diteliti saja, tanpa memberikan perlakuan atau intervensi.⁶⁹⁾ Pengumpulan data dilakukan secara *retrospektif* dengan menggunakan rancangan penelitian kasus kontrol. Untuk menguji kemungkinan hubungan atau pengaruh paparan (faktor risiko) dengan terjadinya suatu penyakit, maka akan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang menderita suatu penyakit tertentu (disebut kasus) dan kelompok yang tidak menderita suatu penyakit tertentu (disebut kontrol), di mana kasus dan kontrol sudah diketahui pada saat awal penelitian. Kemudian ditentukan berapa proporsi kasus yang terpapar dan berapa proporsi kasus yang tidak terpapar. Juga ditetapkan berapa proporsi kontrol yang terpapar dan berapa proporsi kontrol yang tidak terpapar^{47,70)}. Pada penelitian ini dilakukan penelusuran faktor paparan ke belakang, yaitu faktor risiko *stroke* yang tidak dapat diubah dan dapat diubah yang berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang, dengan wawancara atau mempelajari catatan medik atau catatan lainnya.

Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol karena relatif murah dan mudah dilakukan, mengingat lamanya waktu yang diperlukan oleh paparan untuk

menyebabkan kasus (kejadian *stroke* berulang). Selain itu, dengan menggunakan desain kasus kontrol dapat digunakan untuk meneliti pengaruh beberapa paparan terhadap kejadian *stroke* berulang⁴⁷⁾.

Rancangan penelitian ini dapat digambarkan sebagai berikut :⁷⁰⁾



Bagan 3.1 Rancangan penelitian kasus-kontrol

Sumber : Gordis, Leon, *Case-Control Study and Cross-Sectional Studies*. In : *Epidemiology*. Second Edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2000:141.

B. Populasi Studi dan Sampel

Populasi dan sampel pada penelitian ini terdiri dari kelompok kasus dan kelompok kontrol.

1. Populasi Referen.

- a. Pada kelompok kasus, adalah semua penderita *stroke* yang berobat (berkunjung) di seluruh rumah sakit di wilayah Kota Semarang yang didiagnosis sebagai *stroke* berulang berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan neurologi dan pemeriksaan *Head CT Scan* yang tercatat dalam rekam medis.
- b. Pada kelompok kontrol, adalah semua penderita *stroke* yang berobat (berkunjung) di seluruh rumah sakit di wilayah Kota Semarang yang didiagnosis belum / tidak mengalami *stroke* berulang berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan neurologi dan pemeriksaan *Head CT Scan* yang tercatat dalam rekam medis.

2. Populasi Studi.

- a. Pada kelompok kasus adalah semua penderita *stroke* berulang yang berobat (berkunjung) di RS Dr. Kariadi Semarang, dengan pertimbangan bahwa RS Dr. Kariadi merupakan rumah sakit pusat rujukan.
- b. Pada kelompok kontrol adalah semua penderita *stroke* yang berobat (berkunjung) di RS Dr. Kariadi Semarang, dengan pertimbangan bahwa RS Dr. Kariadi merupakan rumah sakit pusat rujukan.

3. Besar Sampel.

Perhitungan besar sampel menggunakan formula studi kasus kontrol tidak berpasangan dengan rumus sebagai berikut : ⁷¹⁾

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan :

Z_α = 1,96 (nilai Z pada CI 95%, $\alpha = 0,05$ uji 2 arah)

Z_β = 0,842 (nilai Z_β pada power 80%)

OR = perkiraan *odds ratio* berdasarkan risiko relatif faktor risiko pada penelitian sebelumnya

P_1 = $P_2 \text{ OR} / \{1 + P_2 (\text{OR} - 1)\}$

P_2 = perkiraan proporsi efek pada kontrol

α = tingkat kemaknaan

Tabel 3.1. : Hasil Perhitungan Sampel Berdasarkan Rumus Studi Kasus Kontrol Tidak Berpasangan

| Faktor Risiko | OR | p | 95% CI | n |
|---|------|---------|--------------|------|
| • Umur ¹² | 1,12 | 0,86379 | | 4130 |
| • Jenis kelamin ¹² | 1,96 | 0,12421 | | 142 |
| • Riwayat stroke ⁴⁹ | 1,14 | | 0,80 – 2,50 | 4130 |
| • Tekanan darah sistolik ¹² | 3,87 | 0,00048 | | 37 |
| • Tekanan darah diastolik ¹³ | 3,9 | 0,004 | 1,55 – 10,22 | 36 |
| • Diabetes mellitus ¹² | 3,18 | 0,00195 | | 49 |
| • Kadar kolesterol ¹² | 1,12 | 0,71941 | | 4130 |
| • Kadar trigliserida ¹² | 1,80 | 0,18221 | | 196 |
| • Kelainan jantung ¹² | 3,38 | 0,00110 | | 44 |
| • Ketidak teraturan berobat ¹² | 3,44 | 0,00110 | | 43 |

Setelah dilakukan perhitungan didapatkan jumlah sampel seperti tersebut pada tabel 3.1. Bila diasumsikan bahwa perkiraan proporsi efek pada kontrol yaitu risiko terjadinya *stroke* berulang sebesar 37%⁹⁾ dan perkiraan *odds ratio* sebesar 3,18 pada faktor risiko diabetes mellitus, karena diabetes mellitus merupakan faktor risiko yang paling kecil pengaruhnya untuk terjadinya *stroke* berulang¹²⁾. Sedangkan nilai kemaknaan sebesar 0,05 dan *power* sebesar 80%, maka diperoleh jumlah sampel minimal sebesar 49, kemudian dibulatkan menjadi 50.

4. Sampel.

- a. Kasus adalah penderita *stroke* berulang periode Juni – Juli 2004, di mana subyek penelitian tersebut harus memenuhi kriteria sebagai berikut :
 - ◆ (1) defisit neurologik yang berbeda dari *stroke* pertama; (2) kejadian yang meliputi daerah anatomi atau daerah pembuluh darah yang berbeda dengan *stroke* pertama, apabila terjadi pada tempat yang sama harus lebih dari 22 hari; (3) kejadian mempunyai tipe atau sub tipe *stroke* yang berbeda dengan *stroke* pertama^{12,17,38)}.
 - ◆ Dilakukan pemeriksaan darah (kadar gula darah, kadar kolesterol darah) dan pemeriksaan jantung.
- b. Kontrol adalah penderita *stroke* periode Juni – Juli 2004, di mana subyek penelitian tersebut harus memenuhi kriteria sebagai berikut :
 - ◆ Dilakukan pemeriksaan darah (kadar gula darah, kadar kolesterol darah) dan pemeriksaan jantung.

Sampel diambil dengan perbandingan (kasus : kontrol) 1 : 1, menggunakan metode *consecutive sampling*, yaitu semua subyek yang datang pada hari / tanggal selama periode Juni-Juli 2004 dan memenuhi kriteria ditetapkan sebagai kelompok kasus dan kontrol dalam penelitian sampai jumlah subyek diperlukan terpenuhi⁷²⁾.

C. Variabel Penelitian

1. Variabel terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kejadian *stroke* berulang.

2. Variabel bebas

Variabel bebas meliputi : hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, penyakit jantung, kebiasaan merokok, kebiasaan olah raga, , umur, riwayat keluarga, jenis kelamin, keteraturan berobat.

D. Definisi Operasional

1. *Stroke* berulang adalah gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinik baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau yang dapat menimbulkan kematian disebabkan oleh gangguan peredaran darah yang terjadi atau muncul setelah serangan pertama kali, dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Pemeriksaan *stroke* berulang diperoleh berdasarkan hasil diagnostik dokter spesialis syaraf, berdasarkan riwayat penyakit, pemeriksaan neurologi dan pemeriksaan *CT. Scan*.

Dalam penelitian ini pasien *stroke* berulang diperoleh dari catatan rekam medis, dikelompokkan dalam :

- a. *Stroke* berulang
- b. *Stroke* tidak berulang

Skala : nominal

2. Hipertensi adalah keadaan tekanan darah subyek penelitian yang melebihi nilai batas normal dan dinyatakan sebagai hipertensi oleh dokter atau mendapatkan pengobatan anti hipertensi⁷³⁾, berdasarkan rerata hasil pemeriksaan tekanan darah dengan menggunakan tensi meter yang dilakukan oleh dokter atau tenaga terlatih selama pemeriksaan (kontrol) sejak sebelum serangan *stroke* pertama hingga serangan selanjutnya yang didapatkan dari rekam medis.

Dikelompokkan dalam :

- a. Tidak normal : tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg
- b. Normal : tekanan darah sistolik < 140 mmHg atau tekanan darah diastolik < 90 mmHg

Skala : nominal

3. Diabetes mellitus adalah keadaan kadar gula darah subyek penelitian yang dinyatakan sebagai penderita diabetes mellitus oleh dokter dan mendapatkan terapi obat-obatan anti diabetes⁵⁶⁾, berdasarkan rerata hasil pemeriksaan kadar

gula darah sewaktu dan puasa selama pemeriksaan (kontrol) sejak sebelum serangan *stroke* pertama hingga serangan selanjutnya, yang didapatkan dari rekam medis.

Dikelompokkan dalam :

- a. Tidak normal : kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl, atau kadar darah puasa > 140 mg/dl, atau kadar gula darah 2 jam pp > 200 mg/dl
- b. Normal : kadar gula darah sewaktu ≤ 200 mg/dl, atau kadar darah puasa ≤ 140 mg/dl, atau kadar gula darah 2 jam pp ≤ 200 mg/dl

Skala : nominal

4. Dislipidemia adalah keadaan dimana subyek menderita hiperlipidemia yang berupa kolesterol darah berlebih dan atau trigliserid berlebih yang dinyatakan dalam satuan mg/dl, berdasarkan rerata hasil pemeriksaan kadar kolesterol dalam darah selama pemeriksaan (kontrol) sejak sebelum serangan *stroke* pertama hingga serangan selanjutnya yang diperoleh dari catatan rekam medis.

Dikelompokkan dalam :

- a. Tidak normal : kadar kolesterol dalam darah dan atau trigliserid > 200 mg/dl
- b. Normal : kadar kolesterol dalam darah dan atau trigliserid > 200 mg/dl

Skala : nominal

5. Penyakit jantung adalah keadaan dimana subyek dinyatakan menderita penyakit atau kelainan jantung sebelum atau saat terkena *stroke*, berdasarkan hasil pemeriksaan EKG sejak sebelum serangan *stroke* pertama hingga serangan selanjutnya, yang didapatkan dari rekam medis.

Dikelompokkan dalam :

- a. Ada kelainan : bila hasil EKG terdapat kelainan
- b. Normal : bila hasil EKG normal

Skala : nominal

6. Kebiasaan merokok adalah perilaku subyek penelitian menghisap rokok sejak sebelum serangan *stroke* pertama hingga serangan selanjutnya. Data kebiasaan merokok diperoleh dengan wawancara kepada penderita atau keluarga penderita, dan dikategorikan sebagai :

- a. Merokok : bila pada saat penelitian masih merokok atau dulu pernah merokok (mantan perokok).
- b. Tidak merokok : bila responden tidak pernah merokok dari dulu hingga sekarang

Skala : nominal

7. Aktivitas fisik adalah kegiatan fisik yang dilakukan oleh subyek termasuk aktivitas sehari-hari di rumah atau kepatuhan dalam melakukan latihan fisik,

diukur berdasarkan rutinitas sejak sebelum serangan *stroke* pertama hingga serangan selanjutnya. Data aktivitas fisik diperoleh dari catatan rekam medis dan wawancara dengan penderita atau keluarga penderita, dengan menggunakan kriteria sebagai berikut :

- a. Tidak rutin : aktivitas fisik tidak dilakukan secara rutin setiap hari atau tidak pernah
- b. Rutin : aktivitas fisik dilakukan secara rutin setiap hari.

Skala : nominal

8. Umur adalah umur subyek pada saat terkena serangan *stroke* berulang dihitung sejak tanggal lahir sampai dengan saat penelitian. Data diperoleh dari catatan rekam medis rumah sakit.

Skala : rasio (dalam tahun)

9. Jenis kelamin adalah jenis kelamin subyek penelitian yang merupakan ciri fisik dan biologis, dengan kategori :

- a. Laki-laki
- b. Perempuan.

Skala : nominal

10. Riwayat *stroke* pada keluarga adalah adanya satu atau lebih anggota keluarga yang pernah/menderita *stroke*. Data diperoleh dengan melakukan wawancara kepada penderita atau keluarga penderita.

Kategori :

- a. Ada riwayat : bila ada anggota keluarga yang pernah / menderita *stroke*.
- b. Tidak ada riwayat : bila tidak ada anggota keluarga yang pernah / menderita *stroke*.

Skala : nominal

11. Keteraturan berobat / kontrol adalah rutinitas penderita dalam melakukan kontrol dan kepatuhan dalam mengkonsumsi obat yang diberikan selama pemeriksaan (kontrol) sejak sebelum terkena serangan *stroke* pertama hingga serangan selanjutnya. Data diperoleh dengan melakukan wawancara dan melihat catatan yang ada.

Kategori :

- a. Tidak teratur : bila pasien tidak melakukan kontrol atau minum obat secara rutin
- b. Teratur : bila pasien melakukan kontrol dan minum obat secara rutin

Skala : nominal

E. Bahan Penelitian

Bahan penelitian terdiri dari kuesioner yang berisi pertanyaan-pertanyaan berhubungan dengan variabel-variabel penelitian.

F. Pengumpulan, Pengolahan, dan Rancangan Analisis Data

1. Pengumpulan Data

a. Data Primer

Data primer dikumpulkan dengan cara wawancara kepada penderita atau keluarga terdekat.

b. Data Sekunder

Data sekunder berupa pencatatan rekam medis di rumah sakit, serta data pendukung lainnya.

2. Pengolahan Data

Cleaning, editing dan dilanjutkan dengan pengkodean, kemudian *entry* data dengan menggunakan komputer program *SPSS 10.5 for Windows*.

3. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program *SPSS for windows* versi 10.0 yang terdiri dari :

- a. Analisis univariat digunakan untuk mengetahui gambaran karakteristik responden, dengan menyajikan distribusi frekuensi dari masing-masing variabel yang diteliti;
- b. Analisis bivariat untuk mendapatkan nilai *odds ratio*, *95% Confidence Interval of Odds Ratio* dan tingkat signifikansi dengan menggunakan uji *chi square* pada masing-masing faktor risiko;
- c. Analisis multivariat dengan regresi ganda logistik terhadap variabel yang memenuhi syarat pada analisis bivariat ($p < 0,25$ pada analisis bivariat) untuk mengetahui pengaruh beberapa variabel terhadap kejadian *stroke* berulang.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang dilaksanakan di Kota Semarang dan sekitarnya, dimana subyek diambil dari data pasien RS Dr. Kariadi, yang merupakan rumah sakit umum rujukan milik Pemerintah Propinsi Jawa Tengah yang terletak di Kota Semarang. Data kasus (penderita *stroke* berulang) dan kontrol (penderita *stroke* tidak berulang) diambil di poliklinik saraf, poliklinik rehabilitasi medik, dan bangsal saraf. Hasil penelitian secara terinci dapat dipaparkan sebagai berikut :

A. Gambaran Umum Karakteristik Subyek

Karakteristik subyek dalam penelitian ini meliputi umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, dan riwayat *stroke* pada keluarga. Distribusi subyek menurut umur, kelompok umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan, dan riwayat *stroke* pada keluarga secara ringkas dapat dilihat pada tabel 4.1.

Secara umum karakteristik responden kasus dan kontrol tidak jauh berbeda baik pada umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan dan riwayat *stroke* pada keluarga. Uji statistik mendukung hal ini, yaitu semua karakteristik mempunyai nilai $p > 0,05$.

Rerata umur penderita *stroke* berulang/kasus ($60,70 \pm 7,68$ tahun) sedikit lebih tua dibandingkan dengan rerata umur penderita *stroke* tidak berulang/kontrol ($59,26 \pm 9,31$ tahun), namun tak berbeda bermakna ($p = 0,40$). Umur termuda

pada kelompok kasus 35 tahun dan tertua 77 tahun, sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan umur termuda 38 tahun dan tertua 78 tahun.

Tabel 4.1. : Distribusi Subyek Menurut Umur, Kelompok Umur, Jenis Kelamin, Tingkat Pendidikan, Pekerjaan, dan Riwayat *Stroke* Pada Keluarga.

| No. | Karakteristik Subyek | Kasus | | Kontrol | | p value |
|-----|-------------------------------------|--------|------|---------|------|---------|
| | | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) | |
| 1. | Kelompok umur (tahun) | | | | | |
| | • ≤ 49 | 1 | 2,0 | 8 | 16,0 | 0,24 |
| | • 50 – 59 | 23 | 46,0 | 19 | 38,0 | |
| | • 60 – 69 | 19 | 38,0 | 17 | 34,0 | |
| | • ≥ 70 | 7 | 14,0 | 6 | 12,0 | |
| 2. | Jenis kelamin | | | | | |
| | • Laki-laki | 32 | 64,0 | 30 | 60,0 | 0,68 |
| | • Perempuan | 18 | 36,0 | 20 | 40,0 | |
| 3. | Tingkat pendidikan | | | | | |
| | • Tidak sekolah | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 | 0,60 |
| | • Tidak tamat SD | 4 | 8,0 | 5 | 10,0 | |
| | • Tamat SD | 9 | 18,0 | 12 | 24,0 | |
| | • Tamat SMP | 12 | 24,0 | 6 | 12,0 | |
| | • Tamat SMA | 18 | 36,0 | 16 | 32,0 | |
| | • Perguruan tinggi | 6 | 12,0 | 10 | 20,0 | |
| 4. | Pekerjaan | | | | | |
| | • ABRI | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 | 0,81 |
| | • PNS | 13 | 26,0 | 17 | 34,0 | |
| | • Pensiunan | 24 | 48,0 | 17 | 34,0 | |
| | • Wiraswasta | 3 | 6,0 | 3 | 6,0 | |
| | • Swasta | 1 | 2,0 | 1 | 2,0 | |
| | • Buruh/petani | 0 | 0,0 | 1 | 2,0 | |
| | • Tidak bekerja | 8 | 16,0 | 10 | 20,0 | |
| 5. | Riwayat <i>stroke</i> pada keluarga | | | | | |
| | • Ada riwayat | 6 | 12,0 | 3 | 6,0 | 0,29 |
| | • Tidak ada riwayat | 44 | 88,0 | 47 | 94,0 | |

Pada kelompok kasus dan kontrol proporsi laki-laki lebih besar dibandingkan perempuan, yaitu 64% dan 60%. Sedangkan proporsi tingkat pendidikan yang ditempuh pada kelompok kasus dan kontrol terbesar adalah tamat SMA, yaitu sebesar 36% dan 32%.

Mayoritas pekerjaan pada kelompok kasus dan kontrol adalah pensiunan dan PNS, yaitu masing-masing 48,0% dan 26,0% pada kelompok kasus, dan 34,0% untuk kedua jenis pekerjaan tersebut pada kelompok kontrol. Subyek penelitian dengan katagori tidak bekerja sebanyak 16,0% pada kelompok kasus dan 20,0% pada kelompok kontrol.

Penderita *stroke* berulang yang memiliki riwayat *stroke* mencapai 12,0%, sedangkan 88,0% menyatakan tidak mempunyai riwayat *stroke*. Dari 12,0% penderita yang mempunyai riwayat *stroke*, sebagian (50,0%) merupakan riwayat dari ibu dan sebagian lagi (3 orang) merupakan riwayat dari bapak. Pada kelompok kontrol, jumlah subyek yang memiliki riwayat *stroke* sebesar 3 orang (6,0%) dan semuanya merupakan riwayat dari ibu.

B. Karakteristik Faktor Risiko *Stroke* Berulang

Faktor risiko *stroke* berulang yang akan digambarkan adalah faktor risiko *stroke* yang dapat diubah termasuk gaya hidup. Karakteristik faktor risiko *stroke* berulang pada kelompok kasus maupun kontrol meliputi : hasil pengukuran tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, pengukuran kadar gula darah sewaktu, kadar gula darah puasa, kadar gula darah 2 jam *post prandial*, kadar kolesterol darah, kadar trigleserida darah, pemeriksaan jantung, kebiasaan merokok, aktivitas fisik, dan keteraturan berobat. Gambaran karakteristik

beberapa faktor risiko *stroke* berulang di masing-masing kelompok terlihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 : Gambaran Karakteristik Faktor Risiko *Stroke* Berulang Pada Kelompok Kasus dan Kontrol

| Karakteristik | Kasus | | | | Kontrol | | | | p |
|--------------------------|--------|-----|-----|-------|---------|-----|-----|-------|-------|
| | Mean | Min | Max | SD | Mean | Min | Max | SD | |
| Tekanan darah (mmHg) | | | | | | | | | |
| • Sistolik | 154,76 | 105 | 195 | 15,94 | 146,60 | 115 | 175 | 13,95 | 0,006 |
| • Diastolik | 95,68 | 80 | 120 | 8,71 | 91,88 | 80 | 110 | 8,66 | 0,03 |
| Kadar gula darah (mg/dl) | | | | | | | | | |
| • Sewaktu | 141,26 | 83 | 265 | 53,32 | 114,42 | 80 | 225 | 39,74 | 0,005 |
| • Puasa | 125,22 | 86 | 231 | 31,04 | 109,46 | 78 | 170 | 21,91 | 0,004 |
| • 2 jam PP | 173,36 | 83 | 365 | 47,84 | 148,72 | 100 | 231 | 32,50 | 0,003 |
| Kolesterol (mg/dl) | 225,32 | 106 | 301 | 45,69 | 213,10 | 128 | 285 | 35,87 | 0,14 |
| Trigliserida (mg/dl) | 175,00 | 69 | 307 | 64,09 | 153,38 | 67 | 424 | 85,97 | 0,15 |

1. Tekanan Darah Sistolik

Rerata tekanan darah sistolik pada kelompok kasus didapatkan lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol dengan nilai $p = 0,006$. Secara umum, kelompok kasus dan kontrol mempunyai tekanan darah di atas normal. Katagori hipertensi berdasarkan pemeriksaan tekanan darah sistolik dapat dilihat pada tabel 4.3 sebagai berikut :

Tabel 4.3 : Distribusi Katagori Tingkatan Hipertensi Pada Subyek Berdasarkan Tekanan Darah Sistolik.

| No. | Tingkatan | Kasus | | Kontrol | |
|-----|------------------------|--------|------|---------|------|
| | | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) |
| 1. | Normal | 5 | 10,0 | 19 | 38,0 |
| 2. | Hipertensi tingkat I | 25 | 50,0 | 20 | 40,0 |
| 3. | Hipertensi tingkat II | 16 | 32,0 | 11 | 22,0 |
| 4. | Hipertensi tingkat III | 4 | 8,0 | 0 | 0,0 |

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat bahwa hampir semua penderita pada kelompok kasus memiliki kecenderungan menderita hipertensi (90,0%), sedangkan pada kelompok kontrol jumlah penderita yang memiliki tekanan darah normal lebih banyak dibandingkan kelompok kasus (38,0 % : 10,0%).

2. Tekanan Darah Diastolik

Hasil pengukuran tekanan darah diastolik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p = 0,03$) pada kedua kelompok. Klasifikasi tingkatan tekanan darah diastolik memiliki kecenderungan yang hampir sama dengan tekanan darah sistolik, klasifikasi tekanan darah normal pada kasus lebih rendah (16,0%) dibandingkan kontrol yaitu sebesar 38,0%. Proporsi subyek dengan kondisi hipertensi tingkat I merupakan proporsi tertinggi dibanding tingkatan hipertensi yang lain. Secara terinci klasifikasi tingkatan hipertensi pada subyek dapat dilihat pada tabel 4.4.

Tabel 4.4 : Distribusi Katagori Tingkatan Hipertensi Pada Subyek Berdasarkan Tekanan Darah Diastolik.

| No. | Tingkatan | Kasus | | Kontrol | |
|-----|------------------------|--------|------|---------|------|
| | | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) |
| 1. | Normal | 8 | 16,0 | 19 | 38,0 |
| 2. | Hipertensi tingkat I | 22 | 44,0 | 16 | 32,0 |
| 3. | Hipertensi tingkat II | 17 | 34,0 | 13 | 26,0 |
| 4. | Hipertensi tingkat III | 3 | 6,0 | 2 | 4,0 |

3. Kadar Gula Darah Sewaktu

Hasil pengukuran kadar gula darah sewaktu pada subyek menunjukkan rerata yang lebih tinggi secara bermakna ($p = 0,005$) pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol. Didapatkan kasus yang

memiliki kadar gula darah sewaktu di atas 200 mg/dl lebih banyak bila dibandingkan kelompok kontrol. Berikut ini ditampilkan hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu berdasarkan katagori > 200 mg/dl dan ≤ 200 mg/dl.

Tabel 4.5 : Distribusi Kadar Gula Darah Sewaktu Pada Subyek Penelitian

| Kadar gula darah sewaktu (mg/dl) | Kasus | | Kontrol | |
|-------------------------------------|--------|------|---------|------|
| | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) |
| > 200 | 14 | 28,0 | 6 | 12,0 |
| ≤ 200 | 36 | 72,0 | 44 | 88,0 |

4. Kadar Gula Darah Puasa

Hasil pengukuran menunjukkan rerata kadar gula darah puasa pada kelompok kasus lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol ($p=0,004$). Subyek yang memiliki kadar gula darah puasa di atas 140 mg/dl pada kasus lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol. Klasifikasi subyek berdasarkan katagori kadar gula darah puasa > 140 mg/dl dan ≤ 140 mg/dl dapat dilihat pada tabel 4.6.

Tabel 4.6 : Distribusi Kadar Gula Darah Puasa Pada Subyek Penelitian

| Kadar gula darah puasa (mg/dl) | Kasus | | Kontrol | |
|-----------------------------------|--------|------|---------|------|
| | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) |
| > 140 | 15 | 30,0 | 7 | 14,0 |
| ≤ 140 | 35 | 70,0 | 43 | 86,0 |

5. Kadar Gula Darah 2 Jam *Post-prandial* (pp)

Secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna kadar gula darah puasa pada kelompok kasus dengan kelompok kontrol ($p=0,003$). Sebagian

besar subyek memiliki kadar gula darah puasa ≤ 200 mg/dl, baik pada kelompok kasus maupun kontrol. Klasifikasi subyek berdasarkan katagori kadar gula darah puasa > 200 mg/dl dan ≤ 200 mg/dl dapat dilihat pada tabel 4.7.

Tabel 4.7 : Distribusi Kadar Gula Darah 2 Jam pp Pada Subyek Penelitian

| Kadar gula darah puasa (mg/dl) | Kasus | | Kontrol | |
|-----------------------------------|--------|------|---------|------|
| | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) |
| > 200 | 13 | 26,0 | 5 | 10,0 |
| ≤ 200 | 37 | 74,0 | 45 | 90,0 |

6. Kadar Kolesterol Darah

Rerata kadar kolesterol darah pada kelompok kasus sebesar $225,32 \pm 45,69$ mg/dl, sedangkan pada kelompok kontrol adalah $213,10 \pm 35,87$ mg/dl. Secara statistik perbedaan rerata kadar kolesterol total antara kelompok kasus dan kontrol tidak bermakna ($p = 0,14$).

Proporsi klasifikasi hiperkolesterolemia (≥ 200 mg/dl) pada kelompok kasus sedikit lebih tinggi (68,0%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (60,0%). Klasifikasi subyek dengan kondisi hiperkolesterolemia dapat dilihat pada tabel 4.8

Tabel 4.8 : Distribusi Kadar Kolesterol Darah Pada Subyek Penelitian

| Kadar kolesterol darah (mg/dl) | Kasus | | Kontrol | |
|-----------------------------------|--------|------|---------|------|
| | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) |
| ≥ 200 | 34 | 68,0 | 30 | 60,0 |
| < 200 | 16 | 32,0 | 20 | 40,0 |

7. Kadar Trigliserida Darah

Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar trigliserida darah pada kelompok kasus lebih tinggi, namun perbedaannya tidak bermakna ($p = 0,15$). Klasifikasi hipertrigliseridemia berdasarkan pemeriksaan trigliserida dalam darah dapat dilihat pada tabel 4.9 sebagai berikut :

Tabel 4.9 : Distribusi Kadar Trigliserida Darah Pada Subyek Penelitian

| Kadar trigliserida darah (mg/dl) | Kasus | | Kontrol | |
|-------------------------------------|--------|------|---------|------|
| | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) |
| ≥ 200 | 18 | 36,0 | 13 | 26,0 |
| < 200 | 32 | 64,0 | 37 | 74,0 |

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat bahwa subyek dengan hipertrigliseridemia lebih sedikit baik pada kelompok kasus maupun kontrol.

8. Hasil Pemeriksaan Kelainan Jantung

Sebanyak 14 orang (28,0%) dari kelompok kasus dan hanya 6 orang (12,0%) dari kelompok kontrol yang menunjukkan ada kelainan jantung berdasarkan hasil pemeriksaan EKG.

9. Kebiasaan Merokok

Kelompok kasus yang memiliki kebiasaan merokok sebanyak 23 orang (46,0%) dan yang tidak sebanyak 54,0%. Pada kelompok kontrol, subyek yang memiliki kebiasaan merokok lebih sedikit dari kelompok kasus, yaitu 20 orang (40,0%).

10. Aktivitas Fisik

Mayoritas subyek melakukan aktivitas fisik secara tidak rutin, yaitu sebanyak 66,0% pada kelompok kasus dan 60,0% pada kelompok kontrol, sedangkan subyek yang melakukan aktivitas fisik secara rutin ada 18,0% pada kelompok kasus dan 28,0% pada kelompok kontrol. Sebanyak 16,0% pada kelompok kasus dan 12,0% pada kelompok kontrol yang menyatakan tidak melakukan aktivitas fisik baik secara rutin maupun tidak rutin.

11. Keteraturan Berobat

Distribusi kasus yang memiliki keteraturan berobat sebanyak 22,0%, sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 52,0%. Keteraturan berobat yang dilakukan oleh subyek penelitian meliputi keteraturan kontrol setiap sebulan sekali, dan mau minum obat yang diberikan dengan teratur.

B. Analisis Statistik (*Bivariat*)

Analisis bivariat dalam penelitian ini digunakan untuk mengetahui hubungan antar variabel penelitian (*independent* dan *dependent*). Pada hasil analisis deskriptif ditunjukkan distribusi frekuensi dari masing-masing variabel penelitian dan selanjutnya dilakukan analisis bivariat untuk melihat berapa besar hubungan variabel-variabel yang diduga sebagai faktor risiko terhadap kejadian *stroke* berulang. Dalam hal ini, hubungan-hubungan antar variabel dikelompokkan menjadi dua, yaitu : 1) hubungan antara variabel karakteristik subyek (faktor risiko yang tidak dapat diubah) dengan kejadian *stroke* berulang, 2) hubungan antara variabel karakteristik faktor risiko yang dapat diubah termasuk gaya hidup

dengan kejadian *stroke* berulang. Berikut ini dipaparkan hasil analisis bivariat hubungan antar variabel tersebut di atas.

1. Hubungan Antara Variabel Karakteristik Subyek dengan Kejadian *Stroke* Berulang.

Variabel karakteristik subyek yang akan dianalisis meliputi umur, jenis kelamin, dan riwayat *stroke* pada keluarga (keturunan). Karakteristik tersebut merupakan faktor risiko alami yang bisa menyebabkan terjadinya *stroke* berulang, yang biasa disebut sebagai faktor risiko yang tidak dapat diubah. Secara ringkas hubungan antara variabel tersebut dapat dilihat pada tabel 4.10.

Tabel 4.10 : Hubungan Antara Beberapa Variabel Karakteristik Subyek dengan Kejadian *Stroke* Berulang.

| No. | Variabel | Kasus | | Kontrol | | p | OR | 95% CI |
|-----|---------------------|--------|------|---------|------|------|------|---------------|
| | | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) | | | |
| 1. | Umur | | | | | | | |
| | • ≥ 60 th | 28 | 56,0 | 26 | 52,0 | 0,68 | 1,17 | 0,535 - 2,581 |
| | • < 60 th | 22 | 44,0 | 24 | 48,0 | | | |
| 2. | Jenis kelamin | | | | | | | |
| | • Laki-laki | 32 | 64,0 | 30 | 60,0 | 0,68 | 1,18 | 0,528 - 2,660 |
| | • Perempuan | 18 | 36,0 | 20 | 40,0 | | | |
| 3. | Riwayat stroke | | | | | | | |
| | • Ada riwayat | 6 | 12,0 | 3 | 6,0 | 0,29 | 2,14 | 0,503 - 9,068 |
| | • Tidak ada riwayat | 44 | 88,0 | 47 | 94,0 | | | |

Berdasarkan tabel di atas diperoleh gambaran bahwa variabel umur, jenis kelamin, dan riwayat *stroke* pada keluarga tidak memiliki kemaknaan hubungan dengan kejadian *stroke* berulang. Jika dilihat dari proporsi pada kasus, umur ≥ 60 tahun (56%) memiliki persentase sedikit lebih tinggi dibanding kontrol (52%). Risiko untuk terjadinya *stroke* berulang pada kelompok umur ≥ 60 tahun dan berdasarkan jenis kelamin hampir sama, yaitu 1,17 untuk kelompok umur dan 1,18 pada jenis kelamin, sedangkan subyek yang mempunyai riwayat *stroke* pada keluarga mempunyai risiko sebesar 2,14 kali untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan subyek yang tidak mempunyai riwayat *stroke*.

2. Hubungan Antara Variabel Karakteristik Faktor Risiko Yang Dapat Diubah dengan Kejadian *Stroke* Berulang.

Hubungan antara variabel karakteristik faktor risiko yang dapat diubah dengan kejadian *stroke* berulang ditampilkan dalam tabel 4.11.

Tabel 4.11 : Hubungan Antara Beberapa Variabel Karakteristik Faktor Risiko Yang Dapat Diubah dengan Kejadian *Stroke* Berulang.

| No | Variabel | Kasus | | Kontrol | | p | OR | 95% CI |
|-----|-----------------------------|--------|------|---------|------|-------|------|----------------|
| | | (n=50) | (%) | (n=50) | (%) | | | |
| 1. | Tekanan darah sistolik | | | | | | | |
| | • ≥ 140 mmHg | 45 | 90,0 | 31 | 62,0 | 0,002 | 5,52 | 1,862 - 16,344 |
| | • < 140 mmHg | 5 | 10,0 | 19 | 38,0 | | | |
| 2. | Tekanan darah diastolik | | | | | | | |
| | • ≥ 90 mmHg | 42 | 84,0 | 31 | 62,0 | 0,02 | 3,22 | 1,248 - 8,299 |
| | • < 90 mmHg | 8 | 16,0 | 19 | 38,0 | | | |
| 3. | Kadar gula darah sewaktu | | | | | | | |
| | • > 200 mg/dl | 14 | 28,0 | 6 | 12,0 | 0,08 | 2,85 | 0,995 - 8,173 |
| | • ≤ 200 mg/dl | 36 | 72,0 | 44 | 88,0 | | | |
| 4. | Kadar gula darah puasa | | | | | | | |
| | • > 140 mg/dl | 15 | 30,0 | 7 | 14,0 | 0,09 | 2,63 | 0,967 - 7,170 |
| | • ≤ 140 mg/dl | 35 | 70,0 | 43 | 86,0 | | | |
| 5. | Kadar gula darah 2 jam pp | | | | | | | |
| | • > 200 mg/dl | 13 | 26,0 | 5 | 10,0 | 0,06 | 3,16 | 1,032 - 9,685 |
| | • ≤ 200 mg/dl | 37 | 74,0 | 45 | 90,0 | | | |
| 6. | Kadar kolesterol total | | | | | | | |
| | • ≥ 200 mg/dl | 34 | 68,0 | 30 | 60,0 | 0,53 | 1,42 | 0,624 - 3,218 |
| | • < 200 mg/dl | 16 | 32,0 | 20 | 40,0 | | | |
| 7. | Kadar trigliserida | | | | | | | |
| | • ≥ 200 mg/dl | 18 | 36,0 | 13 | 26,0 | 0,38 | 1,60 | 0,680 - 3,768 |
| | • < 200 mg/dl | 32 | 64,0 | 37 | 74,0 | | | |
| 8. | Pemeriksaan jantung | | | | | | | |
| | • Ada kelainan | 14 | 28,0 | 6 | 10,0 | 0,08 | 2,85 | 0,995 - 8,173 |
| | • Tidak ada kelainan | 36 | 72,0 | 44 | 90,0 | | | |
| 9. | Kebiasaan merokok | | | | | | | |
| | • Merokok | 23 | 46,0 | 20 | 40,0 | 0,68 | 1,28 | 0,578 - 2,825 |
| | • Tidak merokok | 27 | 54,0 | 30 | 60,0 | | | |
| 10. | Aktivitas fisik | | | | | | | |
| | • Rutin | 9 | 18,0 | 14 | 28,0 | 0,34 | 1,77 | 0,685 - 4,579 |
| | • Tidak pernah/tidak rutin | 41 | 81,0 | 36 | 72,0 | | | |
| 11. | Keteraturan berobat/kontrol | | | | | | | |
| | • Teratur | 11 | 22,0 | 26 | 52,0 | 0,004 | 3,84 | 1,610 - 9,161 |
| | • Tidak teratur | 39 | 78,0 | 24 | 48,0 | | | |

Berdasarkan uji statistik *chi-square* pada tingkat kepercayaan 95% dan $df=1$ seperti ditampilkan pada tabel 4.11 tersebut di atas, secara mandiri dapat dinarasikan sebagai berikut :

- a. Tekanan darah sistolik terbukti memiliki hubungan bermakna dengan kejadian *stroke* berulang dengan nilai $p = 0,002$. Risiko untuk terjadinya

stroke berulang pada subyek dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg sebesar 5,52 kali dibandingkan subyek dengan tekanan darah sistolik < 140 mmHg (95% CI : 1,862 – 16,344).

- b. Subyek dengan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg berisiko terkena *stroke* berulang sebesar 3,22 kali (95% CI : 1,248 - 8,299), dan terbukti memiliki hubungan yang bermakna dengan nilai $p = 0,02$.
- c. Hubungan antara kadar gula darah sewaktu dengan kejadian *stroke* berulang terbukti tidak bermakna ($p = 0,08$). Risiko untuk terjadinya *stroke* berulang pada subyek dengan kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl sebesar 2,85 kali dibandingkan pada subyek dengan kadar gula darah sewaktu ≤ 200 mg/dl.
- d. Kadar gula darah puasa terbukti memiliki hubungan yang tidak bermakna dengan kejadian *stroke* berulang dengan nilai $p = 0,09$. Risiko untuk terjadinya *stroke* berulang pada subyek dengan kadar gula darah puasa > 140 mg/dl sebesar 2,63 kali dibandingkan dengan kadar gula darah puasa ≤ 140 mg/dl (95% CI : 0,967 - 7,170).
- e. Subyek dengan kadar gula darah 2 jam pp > 200 mg/dl berisiko terkena *stroke* berulang sebesar 3,16 kali (95% CI : 1,032 - 9,685), dan terbukti memiliki hubungan yang bermakna dengan nilai $p = 0,06$.
- f. Subyek yang memiliki kadar kolesterol total dalam darah ≥ 200 mg/dl atau biasa disebut dengan hiperkolesterolemia terbukti tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian *stroke* berulang ($p = 0,53$). Pada kadar kolesterol total diperoleh nilai *odds ratio* (OR) sebesar 1,42 (95% CI : 0,624 – 3,218).

- g. Demikian juga dengan subyek dengan kadar trigliserida darah ≥ 200 mg/dl terbukti tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian *stroke* berulang ($p = 0,38$), dan didapatkan nilai $OR = 1,60$ (95% $CI : 0,680 - 3,768$).
- h. Kelainan jantung pada subyek terbukti memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian *stroke* berulang ($p = 0,08$), dengan risiko sebesar 2,85 kali.
- i. Subyek yang merokok memiliki risiko 1,28 kali untuk terkena *stroke* berulang, meskipun risiko tersebut tidak bermakna secara statistik (95% $CI : 0,578 - 2,825$).
- j. Aktivitas fisik yang dilakukan subyek terbukti tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian *stroke* berulang ($p = 0,34$). Risiko untuk terjadinya *stroke* berulang pada subyek yang tidak rutin dalam melakukan aktivitas fisik sebesar 1,77 kali dibandingkan dengan subyek yang melakukan aktivitas fisik secara rutin.
- k. Kebiasaan subyek melakukan pengobatan/kontrol tidak teratur terbukti memiliki hubungan bermakna ($p = 0,004$) terhadap kejadian *stroke* berulang, dengan risiko mencapai 3,84 kali (95% $CI : 1,610 - 9,161$) dibandingkan dengan subyek yang melakukan pengobatan/kontrol secara teratur.

D. Analisis Multivariat

Analisis multivariat pada penelitian ini menggunakan analisis regresi ganda logistik yang dapat menganalisa hubungan yang paling bermakna antara faktor risiko dan efek secara serentak dapat mengontrol pengaruh sejumlah faktor perancu potensial. Tujuan analisis ini adalah menemukan model regresi yang paling sesuai, paling hemat, sekaligus masuk akal secara biologik untuk mengetahui pengaruh yang paling bermakna pada variabel bebas terhadap kejadian stroke berulang setelah dianalisis bersama-sama. Analisis regresi ganda logistik dilakukan melalui tahap-tahap berikut :

1. Pemilihan Variabel Penting

Variabel yang dijadikan kandidat pada analisis multivariat adalah variabel yang mempunyai kemaknaan statistik sebesar $p < 0,25$ pada analisis bivariat dengan mempertimbangkan variabel dengan nilai $p > 0,25$ dan mempunyai nilai kemaknaan biologi terhadap kejadian stroke berulang. Variabel-variabel tersebut dapat dilihat pada tabel 4.12 sebagai berikut :

Tabel 4.12 : Variabel Potensial Dalam Analisis Multivariat

| No. | Variabel Potensial | <i>p</i> | Exp(B) |
|-----|---|----------|--------|
| 1. | Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg | 0,002 | 5,52 |
| 2. | Tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg | 0,016 | 3,22 |
| 3. | Kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl | 0,051 | 2,85 |
| 4. | Kadar gula darah puasa > 140 mg/dl | 0,058 | 2,63 |
| 5. | Kadar gula darah 2 jam pp > 200 mg/dl | 0,044 | 3,16 |
| 6. | Kelainan jantung | 0,051 | 2,85 |
| 7. | Aktivitas fisik tidak rutin | 0,238 | 1,77 |
| 8. | Ketidak teraturan berobat | 0,002 | 3,84 |

2. Pemilihan Variabel Untuk Model (Persamaan Regresi)

Semua variabel terpilih (tertera pada tabel 4.12) dianalisis secara bersama-sama dengan menggunakan metode *backward stepwise (conditional)* yaitu dengan memasukkan semua variabel hasil analisis bivariat ke dalam model, tetapi kemudian disingkirkan satu per satu dari model berdasarkan kemaknaan statistik tertentu, sampai tidak ada lagi variabel dalam model yang dapat disingkirkan oleh kriteria yang dipilih tersebut.

Selanjutnya analisis multivariat menunjukkan bahwa ada empat variabel yang patut dipertahankan secara statistik ($p < 0,05$) yaitu tekanan darah sistolik, kadar gula darah sewaktu, adanya kelainan jantung, dan ketidak teraturan berobat untuk dijadikan model regresi. Data selengkapnya pada tabel 4.13 sebagai berikut:

Tabel 4.13 : Variabel-variabel yang Terpilih Dalam Model Analisis Multivariat

| No. | Variabel terpilih dalam model | B | Wald | Nilai p | Exp(B) | 95% CI |
|-----|--|-------|--------|---------|--------|----------------|
| 1. | Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg | 1,953 | 10,004 | 0,002 | 7,046 | 2,101 - 23,628 |
| 2. | Kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl | 1,716 | 6,176 | 0,013 | 5,565 | 1,437 - 21,546 |
| 3. | Kelainan jantung | 1,532 | 5,190 | 0,023 | 4,628 | 1,239 - 17,295 |
| 4. | Ketidak teraturan berobat | 1,480 | 8,488 | 0,004 | 4,392 | 1,623 - 11,886 |

3. Menyusun Persamaan Regresi Logistik

Model persamaan regresi logistik untuk memprediksi (memperkirakan) peluang untuk terjadinya kejadian stroke berulang adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 p &= \frac{1}{1 + e^{-z}} \\
 p &= \frac{1}{1 + e^{-\{\alpha + \beta_1(\text{TDS}) + \beta_2(\text{kadar GDS}) + \beta_3(\text{kelainan jantung}) + \beta_4(\text{keteraturan berobat})\}}} \\
 p &= \frac{1}{1 + e^{-\{-3,031 + 1,953(1) + 1,716(1) + 1,532(1) + 1,480(1)\}}} \\
 &= 0,9747 \text{ atau } 97,47\%
 \end{aligned}$$

Hal ini berarti bahwa seorang penderita stroke yang mempunyai tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg, kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl, mempunyai kelainan jantung, dan tidak teratur dalam berobat, maka akan mempunyai probabilitas atau berisiko terjadi stroke berulang sebesar 97,47%. Sedangkan peluang untuk kombinasi berbagai faktor risiko dapat dilihat pada tabel 4.14 sebagai berikut :

Tabel 4.14 : Peluang Kejadian *Stroke* Berulang Berdasarkan Kombinasi Faktor Risiko.

| Faktor Risiko | Peluang Kejadian <i>Stroke</i> Berulang (%) |
|------------------------------|---|
| • TDS + GDS + Jantung + Obat | 97,47 |
| • TDS + GDS + Jantung | 89,75 |
| • TDS + GDS + Obat | 89,26 |
| • GDS + Jantung + Obat | 84,51 |
| • TDS + GDS | 65,43 |
| • TDS + Jantung | 61,16 |
| • TDS + Obat | 59,92 |
| • GDS + Jantung | 55,40 |
| • GDS + Obat | 54,11 |
| • Jantung + Obat | 49,52 |
| • TDS | 25,39 |
| • GDS | 21,16 |
| • Jantung | 18,25 |
| • Obat | 17,49 |

Keterangan :

- TDS : Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg.
- GDS : Kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl.
- Jantung : Adanya kelainan jantung.
- Obat : Ketidak teraturan berobat

BAB V

PEMBAHASAN

A. Karakteristik Subyek

Secara statistik, tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p>0,05$) karakteristik subyek pada kelompok kasus dan kontrol, yaitu rerata umur, kelompok umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan dan riwayat *stroke* pada keluarga. Hal ini berarti bahwa berdasarkan karakteristik subyek peluang terjadinya *stroke* berulang untuk kelompok kasus dan kontrol adalah sama.

Berdasarkan distribusi kasus menurut kelompok umur didapatkan persentase terbesar pada umur 50 – 59 tahun yaitu sebesar 46% (23 kasus). Hal ini dapat dihubungkan dengan tingkat *surviveable*-nya, bahwa semakin tua seseorang mengalami serangan *stroke* maka *outcome* fungsional dan survivalnya makin buruk⁷⁴⁾. Pada kelompok umur 50 – 59 tahun yang mengalami serangan *stroke* berulang, berarti mereka telah mengalami serangan *stroke* sebelumnya pada umur kurang lebih 50 – 59 tahun atau bahkan sebelumnya, maka tingkat *surviveable*-nya untuk mencapai hidup akan lebih tinggi dibanding umur yang lebih tua. Tidak menutup kemungkinan apabila pada kelompok umur > 70 tahun mengalami serangan *stroke*, akan mendapatkan *outcome* meninggal, karena makin tua umur penderita *stroke* maka angka kematian makin tinggi.

Pada penelitian ini kejadian *stroke* berulang lebih banyak terjadi pada laki-laki, karena 64% kasus adalah laki-laki. Beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa insiden *stroke* berulang lebih tinggi pada pria dibandingkan perempuan, tetapi tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin

dengan kejadian *stroke* berulang^{3,12}). Seperti halnya pada studi di Malmö Sweden yang mendapatkan bahwa laki-laki mempunyai risiko lebih tinggi (1,2 : 1) untuk terjadi *stroke* berulang dibandingkan wanita⁴⁸). Pada penelitian ini didapatkan kejadian *stroke* berulang pada laki-laki sedikit lebih tinggi (1,18 kali) dibandingkan perempuan.

Sebagian besar subyek (lebih dari 50%) memiliki tingkat pendidikan rendah (SD dan SMP). Tingkat pendidikan diduga akan memiliki kaitan dengan gaya hidup dan sosial budaya. Demikian juga halnya dengan pekerjaan, diduga berkaitan dengan tingkat sosial ekonomi yang selanjutnya akan berpengaruh terhadap kebiasaan hidup seseorang, seperti kebiasaan melakukan aktivitas fisik, dan keteraturan dalam melakukan pengobatan/kontrol.

Proporsi riwayat *stroke* pada keluarga sebesar 12% pada kelompok kasus, dan 6% pada kelompok kontrol, dan semua merupakan riwayat pada keturunan tingkat pertama (bapak/ibu). Risiko terjadinya *stroke* berulang pada subyek yang mempunyai riwayat *stroke* pada keluarga didapatkan sebesar 2,136 kali dibandingkan dengan subyek yang tidak mempunyai riwayat *stroke* pada keluarga. Hal ini sesuai dengan penelitian Liao, dkk. (1997) yang mendapatkan bahwa seseorang yang mempunyai riwayat keluarga *stroke* positif akan mempunyai risiko lebih tinggi untuk mendapat *stroke* dibandingkan dengan yang mempunyai riwayat keluarga *stroke* negatif⁵⁰).

B. Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian *Stroke* Berulang .

Hasil analisis multivariat regresi logistik ganda dengan metode *backward stepwise* menunjukkan terdapat empat variabel yang secara bersama-sama berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang, yaitu tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg ($p = 0,002$), kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl ($p = 0,013$), adanya kelainan jantung ($p = 0,023$), dan ketidak teraturan berobat ($p = 0,004$). Tidak masuknya semua variabel yang berhubungan dalam analisis bivariat ke dalam model persamaan regresi logistik disebabkan masing-masing variabel telah melakukan penyesuaian (*adjusted*) dalam analisis multivariat.

Peluang terjadinya *stroke* berulang berdasarkan faktor risiko seperti tertera pada tabel 4.14, dapat dilihat bahwa peluang terjadinya *stroke* berulang pada faktor risiko tunggal lebih kecil bila dibandingkan dengan kombinasi faktor risiko, hal ini menunjukkan bahwa *stroke* berulang merupakan penyakit yang mempunyai banyak penyebab (*multifactorial causes*). Semakin banyak faktor risiko yang dipunyai, makin tinggi kemungkinan mendapatkan *stroke* berulang. Faktor risiko *stroke* yang dipunyai harus ditanggulangi dengan baik, karena penanganan yang tepat dari faktor risiko tersebut sangat penting untuk prevensi sekunder. Pada kelompok risiko tinggi, setelah terjadi serangan *stroke* seharusnya menjadi target penanganan secara kontinyu untuk mencegah terjadinya *stroke* berulang³⁹⁾.

Besarnya pengaruh jumlah faktor risiko yang dimiliki oleh seorang penderita *stroke* memberikan pemahaman bahwa semakin banyak faktor risiko yang dipunyai, makin tinggi kemungkinan mendapatkan *stroke* berulang. Hal ini telah dibuktikan oleh Makmur, dkk, didapatkan ada hubungan yang bermakna antara faktor kombinasi dengan kejadian *stroke* berulang ($p = 0,01234$), dengan

risiko orang yang mempunyai 2 faktor risiko atau lebih mengalami *stroke* berulang 1,33 kali lebih besar bila dibandingkan dengan orang yang mempunyai 1 faktor risiko saja³⁾.

1. Tekanan Darah Sistolik.

Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg (hipertensi sistolik) dalam penelitian ini merupakan variabel yang paling berpengaruh untuk terjadinya *stroke* berulang, baik secara mandiri maupun bersama-sama. Risiko untuk terjadinya *stroke* berulang pada penderita *stroke* dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg adalah 7,04 kali dibandingkan dengan penderita *stroke* dengan tekanan darah sistolik < 140 mmHg. Sehingga dapat dikatakan bahwa tingginya tekanan darah sistolik (hipertensi sistolik) dapat meningkatkan risiko terjadinya *stroke* berulang.

Penelitian yang dilakukan Husni & Laksmawati (2001), mendapatkan bahwa risiko terjadinya *stroke* berulang pada penderita hipertensi sistolik lebih tinggi (OR = 3,87) dibandingkan dengan penderita hipertensi diastolik (OR = 2,49). Menurut Hier, dkk (1991) dalam Husni & Laksmawati (2001), penderita dengan tekanan darah tinggi dan adanya gambaran *CT Scan* kepala yang abnormal atau adanya diabetes mellitus akan meningkatkan kejadian *stroke* berulang¹²⁾. Friday, dkk. (2002) melaporkan kejadian *stroke* berulang sebesar 9,7% di antara 535 pasien dengan *follow-up* tekanan darah dengan risiko sebesar 2,4 kali lebih besar baik untuk tekanan darah sistolik maupun diastolik⁵⁵⁾. Temuan pada penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu di mana adanya hipertensi sistolik akan meningkatkan kejadian *stroke* berulang.

Besarnya pengaruh tekanan darah sistolik, kemungkinan karena adanya perubahan patologik yang terjadi pada pembuluh darah serebral di dalam jaringan otak. Perubahan ini menunjukkan faktor predisposisi *stroke* secara langsung, dan peningkatan proses atherogenesis merupakan faktor predisposisi perdarahan atau infark otak. Selain itu, hipertensi menyebabkan gangguan kemampuan autoregulasi pembuluh darah otak sehingga pada tekanan darah yang sama aliran darah ke otak pada penderita hipertensi sudah berkurang dibandingkan penderita normotensi^{15,51,52,53}.

Tekanan darah, baik rerata maupun prevalensi kenaikan tensi naik dengan bertambahnya usia, kecuali pada kelompok-kelompok penduduk primitif tertentu. Dari survei hipertensi yang telah diadakan di Indonesia selama ini, menyimpulkan bahwa prevalensi hipertensi pada orang-orang Indonesia dewasa berkisar 5 – 10% dan angka ini akan menjadi lebih dari 20% pada kelompok umur 50 tahun ke atas⁷⁵.

Bertambahnya usia diikuti dengan peningkatan tekanan sistolik yang terus terjadi sampai dengan usia 80 tahun, sedangkan peningkatan tekanan diastolik mencapai puncak pada usia 55 tahun kemudian mendatar bahkan cenderung menurun. Keadaan ini terjadi akibat perubahan struktural jantung dan pembuluh darah pada menua. Kekakuan dinding pembuluh aorta menyebabkan berkurangnya kemampuan absorpsi terhadap tekanan yang terjadi pada fase sistol dan kemampuan untuk mengembalikan tekanan diastolik (*dyastolic recoiling*)⁵³. Hal tersebut juga dibuktikan pada penelitian ini, setelah dilakukan analisis didapatkan bahwa kejadian *stroke* berulang pada penderita diatas 60 tahun dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg adalah 6,18 kali dibandingkan tekanan darah

sistolik < 140 mmHg ($p = 0,007$). Sedangkan pada tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg tidak didapatkan hubungan yang bermakna ($p = 0,087$), bahkan secara bersama tekanan diastolik tidak memberikan pengaruh yang bermakna ($p = 0,958$).

Sejak diumumkan hasil Studi Framingham kepentingan hipertensi sistolik yang sebelumnya dianggap kecil, telah diakui sebagai pemegang peranan besar sebagai faktor risiko baik untuk jantung maupun otak⁷⁵⁾. Hipertensi sistolik yang tersembunyi ada hubungannya dengan tingginya insidensi stroke pada usia tua 2 – 4 kali bila dibandingkan dengan orang yang normotensi dalam usia yang sama⁵³⁾. Apabila hipertensi ini tidak dikontrol dengan seksama dan teratur dengan sendirinya akan terjadi penyakit jantung hipertensif dan komplikasi-komplikasi pada target organ yang lain yang pada gilirannya nanti akan memberi komplikasi PJK atau gagal jantung segala konsekuensinya⁷⁵⁾.

Sesuai dengan kerangka konsep, dimana faktor risiko hipertensi dan penyakit jantung saling berhubungan untuk terjadinya *stroke* berulang. Setelah dilakukan analisis bivariat antara penyakit jantung dengan kejadian *stroke* berulang pada penderita hipertensi, maka dapat diketahui bahwa penyakit jantung pada penderita hipertensi baik sistolik maupun diastolik berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang ($p = 0,005$ dan $p = 0,018$). Penderita hipertensi sistolik yang mempunyai penyakit jantung berisiko 12,18 kali untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan yang tidak mempunyai penyakit jantung. Sedangkan penderita hipertensi diastolik yang mempunyai penyakit jantung berisiko 5,8 kali untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan yang tidak mempunyai penyakit

jantung. Jadi dapat dikatakan bahwa faktor risiko hipertensi dan penyakit jantung saling berhubungan untuk terjadinya *stroke* berulang.

2. Kadar Gula Darah sewaktu

Kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl memberikan pengaruh yang bermakna terhadap kejadian *stroke* berulang dengan risiko sebesar 5,56 kali dibandingkan dengan kadar gula darah sewaktu ≤ 200 mg/dl.

Tinginya kadar gula darah dalam tubuh secara patologis berperan dalam peningkatan konsentrasi glikoprotein, yang merupakan pencetus atau faktor risiko dari beberapa penyakit vaskuler. Selain itu, adanya perubahan produksi protasiklin dan penurunan aktivitas plasminogen dalam pembuluh darah dapat merangsang terjadinya trombus. Diabetes mellitus akan mempercepat terjadinya aterosclerosis pembuluh darah kecil maupun besar di seluruh tubuh termasuk di otak, yang merupakan salah satu organ sasaran diabetes mellitus. Kadar glukosa darah yang tinggi pada saat *stroke* akan memperbesar kemungkinan meluasnya area infark karena terbentuknya asam laktat akibat metabolisme glukosa secara anaerobik yang merusak jaringan otak⁴²⁾.

Seseorang yang menunjukkan gangguan toleransi glukosa, hampir pasti akan berkembang menjadi infark otak aterotrombosis. Hal ini disebabkan pada penderita diabetes biasanya sering disertai keadaan lemak tinggi, hipertensi, dan obesitas.

Adanya pengaruh antara diabetes mellitus dengan kejadian *stroke* berulang juga dibuktikan oleh beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian Husni & Laksmawati menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua

kelompok SNH ulang dan kontrol ($p = 0,001$)¹²⁾. Lai, dkk melaporkan bahwa selain faktor risiko hipertensi, diabetes mellitus merupakan faktor risiko kuat untuk terjadinya *stroke* berulang¹⁴⁾. Begitu juga hasil studi kohort yang dilakukan oleh Hankey, dkk menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes mellitus pada saat *stroke* pertama mempunyai risiko 2,1 kali lebih tinggi untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan dengan pasien *stroke* yang tidak menderita diabetes mellitus¹⁷⁾.

3. Kelainan Jantung

Selain hipertensi sistolik dan kadar gula darah sewaktu, adanya kelainan jantung pada penelitian ini berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang. Risiko untuk terjadinya *stroke* berulang pada penderita *stroke* dengan kelainan jantung sebesar 4,62 kali dibandingkan dengan penderita *stroke* tanpa kelainan jantung.

Hasil tersebut sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya, seperti yang dilakukan oleh Husni & Laksmawati (2001), terbukti bahwa penderita *stroke* dengan gambaran EKG terdapat kelainan mempunyai risiko 3,38 kali lebih besar untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan dengan pasien yang gambaran EKG-nya normal¹²⁾. Menurut Broderick, dkk (1992), kelainan jantung yang sering berhubungan dengan *stroke* berulang adalah aterosklerosis, disritmia jantung khususnya fibrilasi atrium, penyakit jantung iskemik, infark miokard, dan gagal jantung, kelainan-kelainan jantung tersebut dapat ditampilkan dalam gambaran EKG⁵⁹⁾. Moroney, dkk. (1998) melaporkan bahwa fibrilasi atrium merupakan prediktor bebas terjadinya *stroke* berulang dengan risiko 2,2 kali setelah disesuaikan dengan variabel demografi³⁸⁾. Lai, dkk. (1994) mengemukakan bahwa

penderita *stroke* dengan disertai kelainan jantung berupa fibrilasi atrium akan meningkatkan kejadian *stroke* berulang 1,9 kali pada usia dan jenis kelamin yang sama¹⁴⁾. Walaupun pada penelitian ini hanya mengamati hasil gambaran EKG tanpa merinci kelainan jantungnya, penelitian ini juga sejalan dengan penelitian-penelitian tersebut di atas yaitu bahwasanya kelainan jantung akan meningkatkan kejadian *stroke* berulang.

4. Keteraturan Berobat/Kontrol.

Dalam penelitian ini diketahui berobat/kontrol yang tidak teratur (ketidak teraturan berobat) secara bersama-sama berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang. Ketidakteraturan berobat memberikan peluang untuk terjadinya *stroke* berulang sebesar 4,39 kali dibandingkan dengan penderita *stroke* yang teratur berobat.

Seorang penderita *stroke* yang mau melakukan kontrol dan minum obat secara teratur akan terhindar dari serangan *stroke* berulang. Kontrol yang dilakukan secara teratur bertujuan untuk mendeteksi secara dini apabila terjadi peningkatan faktor risiko, sehingga bisa dilakukan penanganan dan pengobatan segera. Diagnosis yang cepat dan terapi dini sangat penting untuk pemulihan maksimal dan pencegahan serangan *stroke* berulang, hal ini sesuai dengan tujuan dari terapi farmakologis untuk *stroke*, yaitu : (1) Membuka oklusi arteria dan reperfusi jaringan otak yang iskemik; (2) Membatasi terjadinya oklusi tromboemboli; (3) Meningkatkan toleransi sel-sel saraf yang iskemik; (4) Mencegah bencana reperfusi; (5) Mencegah dan mengobati komplikasi; (6) Mencegah terjadinya *stroke* berulang⁶⁴⁾.

Obat antiplatelet bermanfaat untuk mencegah terjadinya *clot* dan merupakan obat pilihan untuk mencegah terjadinya *stroke* trombotik⁴²⁾. Obat-obat dengan khasiat antiplatelet seperti aspirin, tiklopidin, dipiridamol, silostasol, dan klopidoogrel dibutuhkan untuk mengobati dan mencegah *stroke*⁴²⁾. Aspirin lebih sering dipakai untuk pengobatan pada pencegahan *stroke* primer maupun sekunder³⁷⁾. Obat ini juga terbukti bisa menurunkan risiko *stroke* sebesar kira-kira 30%. Dosis bervariasi antara 81 mg – 1300 mg / hari, namun dosis rendah (81-325 mg/hari) tampaknya sudah memberi manfaat⁶⁵⁾. Aspirin telah digunakan lebih dari 100 tahun, tetapi efek yang bermanfaat untuk mencegah *stroke* dan serangan jantung mulai diakui pada tahun 1970. Banyak studi sebelumnya yang terbukti bahwa penggunaan aspirin mengurangi kejadian *stroke* berulang hingga kira-kira 25%⁴⁰⁾. Pada penelitian tiklopidin dapat menurunkan 21% risiko relatif terjadinya *stroke* berulang dalam 3 tahun pemberian. Dosis harian biasanya diberikan 500 mg dengan cara pemberian 2 x 250 mg sewaktu makan^{30,37)}. Sementara itu klopidoogrel lebih efektif dibanding dengan aspirin dalam menurunkan risiko *stroke* iskemik, infark miokard, kematian karena faktor vaskuler pada pasien dengan penyakit aterotrombotik, atau untuk mencegah terjadinya *stroke* sekunder^{30,37)}.

Pengendalian faktor risiko akan dapat menurunkan angka kejadian *stroke* berulang. Lai, dkk. (1994) menyatakan bahwa dengan pengendalian faktor risiko baik terhadap hipertensi, kelainan jantung, dan diabetes mellitus dapat menurunkan kejadian *stroke* berulang¹⁴⁾. Sedangkan Husni & Laksmawati (2001) mengemukakan bahwa adanya kepatuhan berobat akan berpengaruh terhadap terjadinya SNH ulang¹²⁾.

Hipertensi sebagai faktor risiko yang sangat berperan pada semua tingkat usia, merupakan faktor risiko utama yang pengobatan dan pengendaliannya dapat menurunkan risiko terjadinya *stroke* sampai dengan 25%⁷⁶⁾, juga tingkat ulangan *stroke* berulang dapat diturunkan hingga 8 kali lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak terkontrol¹³⁾.

Menurut Mc Mahon (1999) dalam Misbach (2003), manajemen faktor risiko mayor seperti hipertensi, penyakit jantung, diabetes mellitus, dan merokok merupakan kerangka yang penting. Penemuan terbaru mendapatkan bahwa kontrol tekanan darah pada tingkat yang optimal sesuai indikator pada konsensus tingkatan tekanan darah JNC VI, terbukti secara signifikan mengurangi risiko relatif *stroke* berulang sebesar 45%⁷⁷⁾.

Setelah dilakukan analisis bivariat antara keteraturan berobat pada beberapa faktor risiko (hipertensi, diabetes mellitus, dan kelainan jantung), maka dapat dikatakan bahwa keteraturan berobat/kontrol faktor risiko hipertensi, diabetes mellitus, dan kelainan jantung berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang. Penderita *stroke* yang mempunyai riwayat hipertensi baik sistolik maupun diastolik yang tidak teratur berobat mempunyai risiko 6,47 kali ($p = 0,002$) pada penderita hipertensi sistolik dan 7,15 kali ($p = 0,002$) pada penderita hipertensi diastolik untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan yang teratur berobat.

Pengendalian atau penanganan faktor risiko yang ada pada penderita *stroke* merupakan langkah yang tepat agar tidak terjadi serangan *stroke* berikutnya. Penanganan riwayat hipertensi dapat dilakukan dengan cara mengkonsumsi obat anti hipertensi dan melakukan kontrol tekanan darah dengan

teratur, begitu juga dengan faktor risiko yang lainnya. Ketidak teraturan berobat penderita stroke dikarenakan adanya kebosanan karena konsumsi obat yang teratur dianggap sebagai ketergantungan, di samping itu dibutuhkan kepatuhan / kedisiplinan yang sangat dipengaruhi oleh tipe kepribadian seseorang. Keadaan sosial ekonomi juga sangat berperan dalam keteraturan berobat, karena untuk pengobatan dan kontrol yang teratur dibutuhkan biaya yang tidak sedikit. Sebagian besar subyek (lebih dari 50%) memiliki tingkat pendidikan rendah (SD dan SMP). Tingkat pendidikan diduga akan memiliki kaitan dengan gaya hidup dan sosial budaya. Demikian juga halnya dengan pekerjaan, diduga berkaitan dengan tingkat sosial ekonomi yang selanjutnya akan berpengaruh terhadap keteraturan dalam melakukan pengobatan/kontrol.

C. Faktor Risiko Yang Tidak Berhubungan Dengan Kejadian *Stroke* Berulang.

Variabel yang secara mandiri tidak memiliki kemaknaan hubungan adalah kadar kolesterol darah ($p = 0,40$), kadar trigliserida darah ($p = 0,28$), kebiasaan merokok ($p = 0,54$), dan aktivitas fisik ($p = 0,23$).

1. Kadar Kolesterol dan Trigliserida darah.

Adanya gangguan profil lipid (hiperlipidemia) dapat ditandai dengan adanya hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, atau campuran hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia. Keadaan hiperlipidemia ini biasanya berhubungan dengan kejadian aterosklerosis dan penyakit jantung koroner^(12,42). Penelitian yang dilakukan Benfante (1994) dalam Husni & Laksmawati (2001),

memperlihatkan tingginya kadar serum kolesterol merupakan prediktor yang kuat untuk terjadinya penyakit jantung koroner, juga merupakan prediktor independen untuk SNH. Penelitian tersebut memperlihatkan kurang kuatnya hubungan antara hiperkolesterolemia dengan kejadian *stroke* secara langsung, tetapi hiperkolesterolemia ini secara langsung mempengaruhi kejadian penyakit jantung koroner. Hal ini dibuktikan adanya penyakit jantung koroner pada pasien-pasien dengan hiperkolesterolemia akan lebih dulu mengalami penyakit jantung koroner daripada kejadian *stroke*¹²⁾.

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan hasil kadar kolesterol tidak berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang, demikian juga dengan kadar trigliserida darah. Hal ini selaras dengan hasil penelitian Husni & Laksmawati (2001) yang menyatakan bahwa tingginya kolesterol tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok ($p = 0,729$), demikian juga dengan trigliserida ($p = 0,182$)¹²⁾. Diduga hal ini karena kejadian *stroke* berulang di kalangan subyek yang diteliti tidak terjadi secara langsung disebabkan adanya hiperlipidemia, tetapi membutuhkan waktu untuk melalui tahapan-tahapan seperti di atas.

Hiperkolesterolemia dan kenaikan LDL merupakan faktor risiko *stroke* iskemik di negara barat, tetapi untuk populasi Asia belum terbukti. Peran hiperkolesterolemia sebagai faktor risiko sebenarnya masih belum jelas benar. Meningginya kadar kolesterol dalam darah terutama LDL merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya aterosklerosis. Peningkatan kadar LDL dan penurunan HDL merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner, dan penyakit jantung koroner sendiri merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *stroke*⁵²⁾. Hal ini sesuai dengan kerangka konsep bahwa dislipidemia bisa mempengaruhi terjadinya

penyakit jantung. Setelah dilakukan analisis bivariat antara penyakit jantung dengan kejadian *stroke* berulang pada penderita hiperlipidemia, maka dapat diketahui bahwa penyakit jantung pada penderita *stroke* dengan hiperlipidemia berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang. Penderita hiperkolesterolemia yang mempunyai penyakit jantung berisiko 5,04 kali ($p = 0,036$) untuk terjadinya *stroke* berulang dibandingkan dengan penderita hiperkolesterolemia tanpa penyakit jantung.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sebagai faktor risiko koroner, trigliserida tidak berdiri sendiri. Dalam proses pengapuran pembuluh darah koroner, peranan trigliserida tidak sejelas kolesterol misalnya, yang mempunyai peranan begitu fundamental dalam pembentukan ateroma di bawah endotel pembuluh koroner. Kolesterol banyak diserap di sana⁷⁸⁾. Aterosklerosis koroner berkaitan dengan rasio LDL : HDL plasma yang tinggi. Meskipun dicapai normokolesterolemia, tapi bila disertai hipo HDL-kolesterolemia, risiko terjadi gangguan pembuluh darah tetap ada. Oleh karena itu, harus diusahakan agar rasio LDL : HDL kurang dari 4,5⁷⁹⁾.

2. Kebiasaan Merokok.

Pada penelitian ini juga diketahui bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kebiasaan merokok dengan kejadian *stroke* berulang dengan nilai $p = 0,54$, dapat dikatakan bahwa kejadian *stroke* berulang pada penderita *stroke* yang merokok tidak berbeda dengan orang yang tidak merokok. Hal ini kemungkinan disebabkan karena seseorang yang sudah terkena serangan *stroke* atau mempunyai faktor risiko biasanya akan mengurangi konsumsi rokok bahkan menghentikannya. Hal ini sesuai dengan pernyataan Tugasworo (2002), bahwa

pada perokok risiko *stroke* akan bertambah sekitar 2-3 kali dibandingkan bukan perokok dan baru hilang setelah berhenti merokok selama 5 hingga 10 tahun⁴²⁾.

3. Aktivitas Fisik.

Aktivitas fisik yang dilakukan terbukti tidak memiliki hubungan dengan kejadian *stroke* berulang ($p = 0,23$). Tidak terdapatnya hubungan antara aktivitas fisik dengan kejadian *stroke* berulang selaras dengan pernyataan Poerwadi yang mengatakan bahwa aktivitas fisik yang moderat dan tinggi terbukti menurunkan kadar insiden penyakit jantung koroner, tetapi tidak dapat mengurangi insidens *stroke*. Walaupun akhir-akhir ini terbukti, dengan latihan yang ringan saja mempunyai efek protektif pada pria, tetapi tidak pada wanita⁴³⁾.

Tidak adanya pengaruh aktivitas fisik terhadap kejadian *stroke* berulang pada penelitian ini mungkin disebabkan karena penderita *stroke* biasanya menyandang disabilitas akibat gangguan neurologi yang menetap sehingga aktivitas fisik yang mereka lakukan sangat ringan bahkan tidak bisa melakukannya. Di samping itu karena ketidak tahuan mereka tentang pentingnya aktivitas fisik yang teratur terhadap kesehatan dan juga kebosanan karena untuk pemulihan diperlukan waktu yang cukup lama. Sehingga mereka melakukan aktivitas fisik secara rutin sesaat / sementara setelah terjadinya serangan, setelah merasakan lebih baik kebanyakan para penderita ini tidak mau melakukan aktivitas fisik termasuk terapi secara rutin, begitu juga dengan keteraturan dalam berobat.

D. Keterbatasan Penelitian.

1. Rancangan penelitian ini adalah kasus kontrol yang subyek penelitiannya adalah pasien *post stroke* yang berobat ke RS Dr. Kariadi. Jenis penelitian ini mempunyai kelemahan dalam pengendalian bias informasi, terlebih lagi subyek penelitian adalah pasien stroke dimana kejadian penyakit menyebabkan adanya defisit neurologi pada penderita. Strategi pengendalian yang dilakukan adalah dengan melihat catatan medis dan didukung dengan kunjungan ke lokasi (alamat subyek) serta wawancara terhadap anggota keluarga yang sangat membantu dalam menilai paparan.
2. Di samping bias informasi, kemungkinan terjadinya bias *misclassification* terutama dalam pemilihan kasus. Hal ini dikarenakan belum ada batasan yang tepat untuk *stroke* berulang. Untuk mengurangi bias ini peneliti melakukan wawancara dengan penderita atau keluarga tentang kejadian *stroke* yang dialami dan melihat catatan medik yang ada.
3. Dalam penentuan rentang waktu paparan, sangat sulit untuk memastikan lama paparan, hal ini disebabkan tidak semua subyek melakukan pemeriksaan darah dan jantung sebelum terjadinya *stroke*.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan.

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil simpulan sebagai berikut :

1. Tidak terdapat hubungan yang bermakna pada karakteristik subyek (faktor risiko yang tidak dapat diubah) umur, jenis kelamin, dan riwayat *stroke* pada keluarga dengan kejadian *stroke* berulang.
2. Faktor risiko yang secara mandiri berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang adalah tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kadar gula darah 2 jam pp, kelainan jantung, dan keteraturan berobat.
3. Faktor risiko yang tidak berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang adalah kadar gula darah puasa, kadar kolesterol darah, kadar trigliserida darah, kebiasaan merokok, dan aktivitas fisik.
4. Faktor risiko yang terbukti berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang secara bersama-sama adalah tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg (OR = 7,04, 95% CI = 2,101 – 23,628), kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl (OR = 5,56, 95% CI = 1,437 – 21,546) kelainan jantung (OR = 4,62, 95% CI = 1,239 – 17,295), dan ketidak teraturan berobat (OR = 4,39, 95% CI = 1,623 – 11,886).

B. Saran

1. Bagi RS Dr. Kariadi

- a. Pengobatan diarahkan pada pengendalian faktor risiko hipertensi, diabetes mellitus, dan penyakit jantung dan pemberian dukungan moral tentang keberhasilan pengobatan bagi pasien sangat penting untuk mempercepat penyembuhan.
- b. Penyuluhan tentang upaya prevensi sekunder (pola hidup sehat, pengendalian faktor risiko, dan pengobatan) dapat dilakukan secara langsung melalui konseling maupun tidak langsung melalui media seperti poster.

2. Bagi masyarakat

- a. Masyarakat khususnya penderita *stroke* hendaknya melakukan pemeriksaan dan pengobatan secara teratur untuk mencegah terjadinya *stroke* berulang.
- b. Masyarakat yang mempunyai faktor risiko *stroke* seperti hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung hendaknya juga melakukan pemeriksaan secara rutin sesuai anjuran dokter agar tidak terjadi serangan *stroke* berulang.

3. Bagi peneliti lain

- a. Perlunya dilakukan penelitian yang lebih mendalam tentang faktor risiko kejadian *stroke* berulang terutama yang berhubungan dengan gaya hidup termasuk stressor psikososial dan faktor risiko berdasarkan tipe *stroke*, serta penelitian yang lebih mendalam tentang hubungan antara tekanan darah

sistolik, penyakit jantung (jenis penyakit jantung), dan keteraturan berobat (secara kualitatif) dengan kejadian *stroke* berulang.

- b. Perlu kajian lebih lanjut tentang *survival analysis* dengan melihat upaya faktor gaya hidup sehat pada pasien *post stroke*.

BAB VII

RINGKASAN

Stroke merupakan penyakit neurologi yang serius, dengan serangan akut yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat ataupun kecacatan seumur hidup. *Stroke* menduduki urutan ketiga terbesar penyebab kematian setelah penyakit jantung dan kanker, dengan laju mortalitas 18% sampai 37% untuk *stroke* pertama dan 62% untuk *stroke* berulang^{1,3)}. Pada kasus berat dapat terjadi kematian, sedangkan pada kasus yang tidak meninggal dapat terjadi beberapa kemungkinan seperti *Stroke* Berulang (*Recurrent Stroke*), Dementia, dan Depresi. *Stroke* berulang merupakan suatu hal yang mengkhawatirkan pasien *stroke* karena dapat memperburuk keadaan dan meningkatkan biaya perawatan³⁾.

Insiden *stroke* berulang berbeda-beda, diperkirakan 25% orang yang sembuh dari *stroke* yang pertama akan mendapatkan *stroke* berulang dalam kurun waktu 5 tahun⁷⁾. Risiko tinggi *stroke* berulang berhubungan dengan tekanan darah tinggi, penyakit katup jantung dan gagal jantung kongestif, fibrilasi atrium, hasil CT scan yang abnormal dan riwayat penyakit diabetes mellitus. Terjadinya *stroke* berulang berkaitan dengan faktor risiko yang dimiliki oleh penderita, makin banyak faktor risiko yang dimiliki makin tinggi kemungkinan terjadi *stroke* berulang³⁾.

Perumusan masalah dalam penelitian tentang faktor risiko yang mempengaruhi kejadian *stroke* berulang adalah faktor – faktor risiko apakah yang

berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang, baik faktor risiko yang dapat diubah (hipertensi, diabetes mellites, dislipidemia, penyakit jantung, kebiasaan merokok, aktivitas fisik, dan keteraturan berobat) maupun tidak dapat diubah (umur, jenis kelamin, dan riwayat *stroke* pada keluarga).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran kejadian *stroke* berulang dan beberapa faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang, meliputi faktor risiko yang dapat diubah dan tidak dapat diubah di RS dr. Kariadi Semarang.

Stroke berulang didefinisikan oleh Burn dkk (1994) dalam Husni dan Laksmawati (2001), dan Hankey dkk. (1998) adalah sebagai berikut : ^{12,17)}

1. Adanya defisit neurologi baru atau eksaserbasi defisit terdahulu dan bukan disebabkan oleh keadaan toksik atau penyakit akut lainnya.
2. Defisit neruologi baru pada sisi yang berbeda. Keadaan ini dapat secara dini atau lanjut. Bila defisit neurologi pada sisi yang sama dari kejadian sebelumnya jangka waktu kejadian harus lebih dari 21 hari. Pada pasien usia lanjut yang menunjukkan perburukan aktivitas sehari-hari tetapi tidak terdapat defisit neurologi baru, tidak dapat dimasukkan dalam batasan ini.
3. Tidak termasuk dalam batasan ini apabila tanpa gejala atau tanpa tanda klinis neurologi baru, walaupun hasil pemeriksaan CT scan kepala atau otopsi otak menemukan lesi baru.

Faktor risiko *stroke* berulang belum didefinisikan dengan jelas, tetapi tampaknya hampir sama dengan faktor primer penyebab *stroke*. Mengutip penulis asing, Widiastuti (1992) menyatakan bahwa faktor risiko *stroke* berlaku juga pada

kejadian *stroke* berulang, dan beberapa studi menunjukkan bahwa pengendalian faktor risiko dapat menurunkan angka kejadian *stroke* berulang¹²⁾. Faktor risiko *stroke* berulang meliputi faktor risiko yang tidak dapat diubah (seperti umur, suku, jenis kelamin, dan genetik) dan faktor risiko yang dapat diubah (seperti hipertensi, kelainan jantung, diabetes, dislipidemia, merokok, obesitas, minum alkohol).

Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol (*case-control study*). Populasi dan sampel pada penelitian ini terdiri dari kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kasus adalah penderita *stroke* berulang yang berobat (berkunjung) di RS Dr. Kariadi Semarang, periode Juni – Juli 2004. Sedangkan kontrol adalah penderita *stroke* yang berobat (berkunjung) di RS Dr. Kariadi Semarang, periode Juni – Juli 2004. Besar sampel untuk penelitian ini adalah 50 pasien untuk tiap kelompok ($\alpha=5\%$).

Hasil analisis multivariat regresi logistik ganda dengan metode *backward stepwise* menunjukkan terdapat empat variabel yang secara bersama-sama berpengaruh terhadap kejadian *stroke* berulang, yaitu tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg (OR=7,04; 95% CI : 2,101 – 23,628), kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl (OR=5,56; 95% CI : 1,437 – 21,546), adanya kelainan jantung (OR=4,62; 95% CI : 1,239 – 17,295), dan ketidak teraturan berobat (OR=4,39; 95% CI : 1,623 – 11,886).

Hasil analisis bivariat yang menunjukkan variabel yang berhubungan dengan kejadian *stroke* berulang adalah tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg (OR=5,52; 95% CI : 1,862 – 16,344), tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (OR=3,22; 95% CI : 1,248 – 8,299), kadar gula darah 2 jam pp > 200 mg/dl

(OR=3,16; 95% CI : 1,032 - 9,685), ketidak teraturan berobat (OR=3,84; 95% CI : 1,610 - 9,161).

Faktor risiko yang tidak berhubungan dengan kejadian stroke berulang adalah kadar gula darah puasa, kadar kolesterol darah, kadar trigliserida darah, kebiasaan merokok, dan aktivitas fisik.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak terdapat hubungan yang bermakna pada karakteristik subyek (faktor risiko yang tidak dapat diubah) umur, jenis kelamin, dan riwayat stroke pada keluarga dengan kejadian stroke berulang. Faktor risiko yang secara mandiri berhubungan dengan kejadian stroke berulang adalah tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, kadar gula darah 2 jam pp, kelainan jantung, dan keteraturan berobat. Sedangkan faktor risiko yang terbukti berpengaruh terhadap kejadian stroke berulang secara bersama-sama adalah tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg (OR = 7,04, 95% CI = 2,101 – 23,628), kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl (OR = 5,56, 95% CI = 1,437 – 21,546) kelainan jantung (OR = 4,62, 95% CI = 1,239 – 17,295), dan ketidak teraturan berobat (OR = 4,39, 95% CI = 1,623 – 11,886).

Perlu dilakukan pengendalian faktor risiko hipertensi, diabetes mellitus, dan penyakit jantung dan penyuluhan tentang upaya prevensi sekunder dengan melakukan pemeriksaan dan pengobatan secara teratur untuk mencegah terjadinya *stroke* berulang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Smeltzer SC., Bare BG., *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner & Suddarth*. Edisi 8 vol. 3. Jakarta : Penerbit Buku EGC, 2002 :2131-2137
2. Noerjanto M., *Stroke Non Hemoragis dalam Stroke Pengelolaan Mutakhir*, Semarang : Badan Penerbit UNDIP, 1992 : 29-42
3. Makmur T., Anwar Y., Nasution D., *Gambaran Stroke Berulang di RS H. Adam Malik Medan*. Nusantara, 2002; 35(1) : 1-5
4. Bonita R., *Epidemilogy of Stroke*. Lancet, 1992; 339 : 342-7
5. Mardjono Mahar. *Gangguan Peredaran Darah Otak di Indonesia (Faktor-faktor Risiko dan Prevalensi pada Usia Lanjut)*. Buletin Penelitian Kesehatan, 1993; 21(4) : 33-41
6. Hasyim. *Diabetes sebagai Faktor Risiko Stroke dalam Kumpulan Karya Ilmiah*. 1997 (*unpublished*)
7. Jacob, George. *Stroke*, Clinical Trials Research Unit, Auckland, New Zealand, 2001
8. Indredavic, B., Slordahl, S.A., Bakke, F., Rokseth, R., Haehim, L.L., *Stroke Unit Treatment Long-term Effects*. Stroke, 1997; 28 : 1861-1865
9. Prencipe, M., Culasso, F., Rasura, M., Anzini, A., Beccia, M., Cao Marina, Giubilei, F., Fieschi, C., *Long term Prognosis After a Minor Stroke 10-year Mortality and Major Stroke Reccurrence Rate in Hospital-based Cohort*. Stroke, 1998; 29 : 126-32
10. Asmedi, A., Lamsudin R., *Prognosis Stroke Manajemen Stroke Mutakhir*. Berita Kedokteran Masyarakat, 1998 ; 14 (1) : 89- 92
11. Ebrahim, S., *Clinical Epidemiology of Stroke*. New York : Oxford University Press, 1990
12. Husni, A., Laksmawati. *Faktor yang Mempengaruhi Stroke Non Hemoragik Ulang*. Media Medika Indonesiana, 2001; 36(3): 133-44
13. Alter, M., Friday G, Lai SM., O'Connell, J., Sobel, E., *Hypertension and Risk of Stroke Recurrent*. Stroke, 1994 ; 25(8) : 1605-9
14. Lai, SM., Alter, M., Friday, G., Subel, E., *A Multifactorial Analysis of Risk Factors for Recurrence of Ischemic Stroke*. Stroke, 1994 ; 25 : 958-62
15. Warlow, C.P., Dennis, M.S., Gijn van, J., Hankey, G.J., Sandercock, P.A.G., Bamford, J.M., Wardlaw, J., *Stroke a Practical Guide to Management*. Cambridge : Blackwell Science ltd, 1996

16. Noerjanto, *Diagnosis Stroke* dalam Simposium Penanganan Stroke Secara Komprehensif Menyongsong Millenium Baru. Semarang, 2000
17. Hankey, GJ., Jamrozik, K., DPhil, Broadhurst, R.J., Forbes, S., Burvill, P.W., Anderson, C.S., Stewart-Wynne. *Long-Term Risk of First Recurrent Stroke in Perth Community Stroke Study*. Stroke, 1998 ;29 : 2491-2500
18. Bustan. *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Jakarta : Rineka Cipta, 2000 : 53-54
19. Price, SA., Wilson, L., *Fisiologi Proses-proses Penyakit*. alih bahasa Peter. edisi 4. Jakarta : EGC, 964-968
20. Sidharta P., *Neurologis Klinis dalam Praktek Umum*. Jakarta : Dian Rakyat, 1999
21. Brown MM, *Cerebrovascular Disease: Epidemiology, History, Examination and Differential Diagnostic Heart*. Medicine International. Abidon : Neurology Medicine Group Ltd., 1996 : 35 – 41
22. Bonita, R., Beaglehole, R., Asplund, K., *The Worldwide Problem of Stroke, Current Opinion in Neurology*, 1994; 7 : 5-10
23. Yudiarto, FL. Jenie, MN., *Patofisiologi Stroke* dalam Stroke Pengelolaan Mutakhir. Semarang : Badan Penerbit UNDIP, 1992
24. Joesoef AA, Saiful Islam M, *Prevalensi Stroke di RSUD Dr. Soetomo. Simposium Management of Ischemic Stroke Toward a Better Quality of Life*. Surabaya, 1997 : 1-9
25. Sidharta P, *Stroke dalam Neurology Klinis dalam Praktek Umum*. Jakarta : Dian Rakyat, 1999
26. Wirawan RB, *Patofisiologi Stroke dalam Simposium Penanganan Stroke Secara Komprehensif Menyongsong Millenium Baru*. Semarang, 2000
27. Toole, JF., *Cerebrovascular Disorders*, 4th ed. New York : raven Press, 1990 : 28-49
28. Welch KMA and Barkley GL, *Biochemistry and Pharmacology of Cerebral Ischemia*, In : *Stroke, Pathophysiology, Diagnosis and Management Vol. 1*, 75 – 90, Edist : Barnet H.J.M., Stein B.M., Mohr J.P. and Yatsu F.M., Churchill Livingstone, New York, Melbourne, 1986
29. Widjaja D., *Penataan Stroke Iskemik Atas Dasar Biomolekulernya*, Scientific Meeting on Ischemic Stroke. Semarang, 2002
30. Widjaja D., *Pengobatan Rasional Anti-trombosit untuk Stroke Iskemik* dalam Simposium Pengelolaan Stroke Masa Kini. Temu Regional Neurologi XVI. Jawa Tengah & DIY, 1999

31. Mangunsong, M., Hadinoto, S., *Diagnosis Stroke dalam Stroke Pengelolaan Mutakhir*. Semarang : Badan Penerbit UNDIP, 1992
32. Hedera, P., Traunner, P., Bujdavoka, J., *Short Term Prognosis of Stroke due to Occlusion of Internal Carotid Artery; Based on Transcranial Doppler Ultrasonografi*. Stroke, 1992 ; 23:1069-72
33. Love BB., *Ischemic Stroke*. Medlink Neurology. 4rd ed. Boston : Medlink Corp, 2002 dalam Trombosis di Bidang Neurologi : Stroke Iskemik. Kustiowati E, Bagian Neurologi FK UNDIP.
34. Wityk, R.J., Pessin, M.S., Kaplan, R.F., Caplan, L.R., *Serial Assessment of Acute Stroke Using The NIH Stroke Scale*. Stroke, 1994 ; 25 : 362-65
35. Duncan, P.W., Goldstein, L.B., Matchar, D., Divine, G.W., Feussner, J., *Measurement of Motor Recovery After Stroke*. Stroke, 1992 ; 23 : 1084-89
36. Ferruci, L., Bandinelli, S., Guralnik, J.M., *Recovery of Functional Status After Stroke: A Post Rehabilitation Follow-up Study*. Stroke, 1993 ; 24 : 200-205
37. Simon FP., Aminoff MJ., Greenberg AD., *Stroke*. In Clinical Neurology, 4th ed. London : Appleton & Lange, 1999: 275-308
38. Moroney, J.T., Bagiella, E., Paik, M.C., Sacco, R.L., Desmond, D.W., *Risk Factors for Early Recurrence After Ischemic Stroke*. Stroke, 1998 ; 29 : 2118-24
39. Redfern J., McKevitt C., Dundas R., Rudd AG., Wolfe C.D.A., *Behavioral Risk Factor Prevalence and Lifestyle Change After Stroke*. Stroke, 2000; 31:1877-81
40. U.S. Food and Drug Administration. Research Notebook; *Study : Aspirin and Warfarin Equally Effective for Stroke Prevention*. FDA Consumer Magazine, January-February 2002. Available from ©2001 www.inq7.net all rights reserved
41. Chalmers, J., Mac Mohan, S., Anderson, C., Neal, B., Rodgers, A., *Blood Pressure and Stroke Prevention*. London : Science Press, 1996
42. Tugasworo D., *Prevensi Sekunder Stroke dalam Management of Post Stroke*, Temu Regional Neurologi Jateng-DIY ke XIX "Neurology-update", Semarang : Badan Penerbit UNDIP, 2002
43. Poerwadi T., *Beberapa Faktor Risiko Stroke*. Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNAIR RSDS dalam Kumpulan Makalah Simposium Kewaspadaan dan Pencegahan Penyakit Stroke, Lumajang, 27 Mei 2000
44. Lumantobing, SM., *Stroke dalam Neurogeriatri*. Jakarta : BP FKUI, 2001 : 93-133
45. Widiastuti, MI., *Prognosis Pada Stroke dalam Stroke Pengelolaan Mutakhir*. Semarang : Badan Penerbit UNDIP, 1992

46. Hadinoto, S., *Stroke Pada Usia Lanjut dalam Neurogeriatri : Gangguan Neurologik pada Usia Lanjut*. Badan Penerbit UNDIP, 1993
47. Rothman, K.J., Greenland Sander, *Modern Epidemiology*. Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 1998
48. Elneihoum, A.M., Goransson, M., Falke, P., Janzon, L., *Three-Year Survival and Recurrence After Stroke in Malmo Sweden : An Analysis of Stroke Registry Data*. *Stroke*, 1998 ; 29 : 2114-17
49. Mast H., Thompson J.L.P., Lin I-Feng, Hofmeister C., Hartmann A., Marx P., Mohr JP., Sacco RL., *Cigarette Smoking as a Determinant of High-Grade Carotid Artery Stenosis in Hispanic, Black, and White Patients with Stroke or Transient Ischemic Attack*. *Stroke*, 1998; 29 : 908-12
50. Liao, D., Myers, R., Hunt, S., Shahar, E., Paton, C., Burke, G., Province, M., Heiss, G., *Familial History of Stroke and Stroke Risk: The Family Heart Study*. *Stroke*, 1997 ; 28 : 1908-12
51. Budiarto, G., *Hipertension and Stroke*: dalam Kumpulan Makalah dan Abstrak Pertemuan Nasional Neurogeriatri Pertama. Perdossi 5-7 April. Jakarta, 2002
52. Janis, J., *Hypertension and Hipercolesterolemia as The Stroke Risk Factor*: dalam Kumpulan Makalah dan Abstrak Pertemuan Nasional Neurogeriatri Pertama. Perdossi 5-7 April. Jakarta, 2002
53. Wiguno, P., *Stroke Hypertension and Stroke in The Elderly*: dalam Kumpulan Makalah dan Abstrak Pertemuan Nasional Neurogeriatri Pertama, Perdossi 5-7 April, Jakarta, 2002
54. Bustari P., *Penanganan Hipertensi sebagai Faktor Risiko Stroke dalam Kumpulan Karya Ilmiah*. UNDIP, 1997 (*unpublished*)
55. Friday, G., Alter, M., Lai, SM., *Control of Hypertension and Risk of Stroke Recurrence*. *Stroke*, 2002 ; 33 : 2652
56. Smeltzer SC., Bare BG., *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner & Suddarth*. Edisi 8 vol. 2. Jakarta : Penerbit Buku EGC, 2002 :1219-1285
57. MayoClinic.com, *Stroke*, <http://www.mayoclinic.cpm/invoke.cfm?objectid>
58. Lock, CB., *Hypertensive emergencies and Urgencies*. Medical Progres, 1998
59. Broderik. JP., Phillips, SJ., O'Fallon, M., Frye, RL., Whisnant, JP., *Relationship of Cardiac Disease to Stroke Occurrence, Recurrence, and Mortality*. *Stroke*, 1992 ; 23 : 1250-56
60. Facchini,FS., *Insulin Resistance and Smoking*. *Lancet*, 1992 ; 339 :30-1128
61. Harmsen, P., *Risk Factors for Stroke in Middle-aged Men in Goteborg, Sweden*, *Stroke*, 1990, 21: 223-29

62. Sarafino, EP., *Health Psychology, Biopsychosocial Interaction*. New York : John W and Sons Inc, 1994
63. Saiful Islam M., *Prevensi dan Terapi Stroke*, Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam Kumpulan Makalah Simposium Kewaspadaan dan Pencegahan Penyakit Stroke, Lumajang, 27 Mei 2000
64. Widjojo Soetedjo, *Aspek Perawatan dan Pengelolaan Stroke Non Hemoragik*, Lab/SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta dalam Simposium Pengelolaan Stroke Masa Kini. Temu Regional Neurologi XVI. Jawa Tengah & DIY, 1999
65. Taylor DW., Barnett HJM., Haynes RB., *Low-dose and High dose Acetylsalicylic acid for Patients Undergoing Endarterectomy : a randomized controlled trial*. Lancet, 1999; 353 : 2179-84
66. Brott T., Bogousslavsky J., *Treatment of Acute Ischemic Stroke*. The New England Journal of Medicine, 2000; 343 (10): 710-22
67. Kustiowati, Endang, *Trombosis di Bidang Neurologi : Stroke Iskemik*. Bagian Neurologi FK UNDIP.
68. Prasetyo, Yuli, *Faktor Risiko Kejadian Stroke Non Hemoragik* dalam Tesis. UNDIP, 2000 (*unpublished*)
69. Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellstrom, T. *Jenis-jenis Penelitian*. Dalam : *Dasar-dasar Epidemiologi* (terjemahan), Yogyakarta : Gadjah Mada University Press, 1997 : 53-66
70. Gordis, Leon. *Case-Control and Cross-Sectional Studies*. In : *Epidemiology*. Second Edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2000 : 140-153
71. Madiyono, B., Moeslichan, S., Sastroasmoro, S., Budiman, I., Purwanto, H.S., *Perkiraan Besar Sampel*. Dalam : Sastroasmoro, S., Ismael, S., *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke-2. Jakarta : Sagung Seto, 2002; 11-22; 259-86
72. Sastroasmoro Sudigdo, *Pemilihan Subyek Penelitian*. Dalam : Sastroasmoro, S., Ismael, S., *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke-2. Jakarta : Sagung Seto, 2002; 67-77
73. Mansjoer, A., Triyanti, K., Savitri, R., Wardhani, WI., *Kapita Selekta Kedokteran*. Jilid 1. Jakarta : Media Aesculapius FK-UI, 2001; 518-601
74. Rasmussen, D., Kohler, O., Pelersen, W., Blegvad, N., Jacobsen, H.L., Bergmann, T., Egeblad, M Friss, Nielsen, *Tomography in Prognostic Stroke Evaluation*. Stroke, 1992; 23 : 510
75. Departemen Kesehatan RI, *Pedoman Pengukuran Kesegaran Jasmani*, Jakarta, 1994

76. Yatsu, F.M., *Treatment and Prevention of Stroke*, In : Bussy, RK, Lazar, T., Editor Merrit's Textbook of Neurology. 9th ed. Sec 4, Baltimore : William & Wilkins, 1995 : 273-5
77. Misbach, Jusuf. *Management of Secondary Stroke Prevention*. Dalam Buku Abstrak Konggres Nasional V PERDOSSI, Bali, 9-13 Juli 2003
78. Baraas Faisal, *Mencegah Serangan Jantung Dengan Menekan Kolesterol*, Jakarta : Penerbit PT Gramedia Pustaka Utama, 1993; 19-31
79. Mayes Peter A., *Biokimia Harper, Sistesis : Pengangkutan dan Ekskresi Kolesterol*, Edisi ke-22, Jakarta : EGC Penerbit Buku Kedokteran, 1995; 302-315